ARBEITEN AUS DEM PHARMAKOLOGISCHEN INSTITUT
ZU GÖTTINGEN

ÜBER DIE RESORPTIVEN WIRKUNGEN DER SUPEROXYDE

INAUGURAL-DISSERTATION

ZUR

ERLANGUNG DER DOKTORWÜRDE

IN DER

MEDIZIN, CHIRURGIE UND GEBURTSHILFE

DER

HOHEN MEDIZINISCHEN FAKULTÄT

DER

GEORG-AUGUST-UNIVERSITÄT ZU GÖTTINGEN

VORGELEGT

VON

CARL SIEBERT
FELDUNTERARZT AUS CARLSHAFEN A. D. WESER

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

VERLAGSBUCHHANDLUNG JULIUS SPRINGER IN BERLIN
1919

Der medizinischen Fakultät der Universität Göttingen
vorgelegt am 24. Juli 1918

Referent: Prof. Dr. Loewe
Korreferent: Prof. Dr. Jensen

Die Drucklegung ist seitens der Fakultät genehmigt

Einleitung.

Durch die Untersuchungen Loewes[1]) und seiner Mitarbeiter [Noltemeier[2]), Fieger[3]), Müller[4])] über die resorptiven Wirkungen von Chlorträgern haben sich eine Reihe neuer Fragestellungen für die Pharmakologie der Oxydationsmittel ergeben. Sie legen die Vermutung nahe, daß das Wesen der Allgemeinwirkung von Chlor oder chlorabspaltenden Substanzen ein elektiver Angriff an der Gefäßmuskulatur ist, der am Zustandekommen der drei hervorstechendsten Symptome resorptiver Chlorwirkung beteiligt ist: an dem Lungenödem, in welchem das akut tödliche Vergiftungsbild gipfelt, an der Kreislaufschädigung, welche die Nachwirkung untertödlicher Gaben bildet, und an der Medianekrose der Aorta, die als Späterscheinung nach untertödlichen Gaben am Kaninchen beobachtet wird. Wie Noltemeier[2]) gezeigt hat, wechselt die oxydative Tiefenwirksamkeit disponiblen Chlors je nach seinem chemischen Träger. Erst in geeigneter chemischer Bindung, wenn nämlich der Chlorträger einerseits elementares Chlor langsam genug abspaltet und wenn andererseits sein unzersetztes Molekül hinreichend eindringungsfähig ist, ist die Eigenschaft des Chlors als Oxydationsmittel am lebenden Organismus voll verwirklicht. Nun haben aber die erwähnten Untersuchungen ergeben, daß gerade mit diesen nachweislich optimal oxydativ wirksamen Chlorträgern die oben aufgezählten resorptiven Chlorwirkungen am sichersten und vollkommensten zur Entfaltung gebracht werden können. Es drängte sich daher die Frage auf, inwieweit derartige

[1]) Z. T. noch unveröffentl. Untersuchungen, vgl. z. B. Loewe, Vortrag in d. Gött. med. Gesellsch. Sommer 1918.

[2]) Noltemeier, Inaug.-Diss. Göttingen 1918.

[3]) Fieger, Inaug.-Diss. Göttingen 1918.

[4]) Müller, Inaug.-Diss. Göttingen 1918.

resorptive Wirkungen auch mit anderen Oxydationsmitteln erzielt werden können. Drei Umstände erschweren es, dieser Frage nachzugehen. Einmal ist Chlor schon dem Chemiker als unübertreffliches, überragend starkes Oxydationsmittel bekannt, — soweit eine derartig verallgemeinernde Aussage ohne Ansehung des Objekts, an dem sich die Oxydationswirkung vollziehen soll, des Mediums, in dem sie sich abspielen soll und anderer wichtiger Bedingungen überhaupt gemacht werden darf. Zweitens aber ist der besondere Komplex von oxydativen Wirkungen, dem gemäß der soeben aufgeworfenen Fragestellung nachgegangen werden soll, vor allem abhängig von den beiden besonderen Bedingungen günstiger Eindringungsverhältnisse und gedämpfter Reaktionsgeschwindigkeit des zu prüfenden Oxydationsmittels. Die übrigen zu Gebote stehenden Oxydationsmittel sind hinsichtlich dieser beiden Eigenschaften keineswegs hinreichend erforscht; daher ist man genötigt, entweder ohne Kenntnisse über diese Vorbedingungen resorptiver Wirksamkeit aufs Geratewohl Versuche anzustellen, oder aber sich zunächst in die Vorfrage nach dem Umfange, in dem diese beiden Bedingungen im Einzelfalle erfüllt sind, zu vertiefen. Drittens sind im Hinblick auf etwaige Nebenwirkungen für die vorliegenden pharmakologischen Zwecke brauchbare Oxydationsmittel nicht leicht auffindbar. Denn es muß als besonders glücklicher Zufall bezeichnet werden, daß bei den von Loewe und seinen Mitarbeitern mit Erfolg verwendeten oxydativen Chorträgern Nebenwirkungen des Begleitradikals sich nicht in störender Weise geltend machen. Bei der Mehrzahl der zur Wahl stehenden gebräuchlichen Oxydationsmittel darf auf diesen Vorteil nicht gerechnet werden. Im Kaliumpermanganat wird die Sauerstoffabgabe unter den Reaktionsbedingungen des Organismus von der Entstehung unlöslicher Braunsteinniederschläge begleitet, die die Folgen seiner intravenösen Injektion komplizieren. Auch bedingt diese Niederschlagsbildung, wie Loewe[1]) bereits für die lokale Wirkung des Kaliumpermanganats gezeigt hat, eine starke Behinderung der Eindringungsfähigkeit, die sich z. B. schon bei der Messung der Oxydationstiefe an Gelatinemodellen stark geltend macht. Wasserstoffsuperoxyd hinwiederum läßt nach seinem Eindringen ins Blut eine nicht minder störende Nebenwirkung befürchten. Von den Gasembolien, die schon bei seinem versehentlichen Eindringen in die Gefäßbahn zustande kommen können, sind von Praktikern mehrfach tödliche Schädigungen beschrieben worden. Andere Superoxyde vollends tragen fast stets den störenden Umstand des pharmakologisch wirksamen Begleitradikals an sich, so, um besonders bekannte Beispiele zu nennen, die Perborate die nicht zu vernachlässigende Wirkung der Borsäure,

[1]) Loewe, Vortrag in der Göttinger med. Gesellsch. 1917.

die Metallsuperoxyde die Wirkung des entstehenden Kations oder zum mindesten diejenige des sich bildenden Hydroxylions. Auch die von seiten des Organismus für die Wirkung des Wasserstoffsuperoxyds gesetzten Verhältnisse sind für die vorliegende Fragestellung nicht als günstig zu betrachten. Bekanntlich ist die Oxydationsgeschwindigkeit, mit welcher Wasserstoffsuperoxyd arbeitet, keine konstante. In vitro gibt es Bedingungen — z. B. rein wässerige Lösung mit geringem Säurezusatz — bei denen die Abgabe von Sauerstoff gleich 0 zu setzen ist. Der Organismus umgekehrt verwandelt dieses für unsere Zwecke günstig erscheinende, langsam Sauerstoff abgebende Mittel in ein nahezu explosiv verpuffendes Agens, indem er aus jedem seiner Gewebe in mehr oder minder großem Umfange einen Katalysator von starkem Einfluß auf diese Reaktionsgeschwindigkeit abgibt, nämlich die Katalase. Und was diese Verhältnisse noch ungünstiger gestaltet, die Zerlegung, die der Organismus dem Wasserstoffsuperoxyd und wohl auch anderen Peroxyden[1]) mit Hilfe seiner Katalase widerfahren läßt, erfolgt gerade, ohne daß dabei Oxydationsprozesse zustande kommen. Dementsprechend zeigt schon die grobe Betrachtung der Reaktion des Wasserstoffsuperoxyds bei seiner Berührung mit dem Organismus, daß die Tiefenwirksamkeit dieses Oxydationsmittels durch die lebende Substanz selber sicherlich beeinträchtigt wird.

Trotzdem empfahlen sich die Superoxyde am meisten für das Studium der oben aufgeworfenen Fragestellung. Entscheidend erschien, daß wenigstens chemische Nebenwirkungen bei der Benutzung von Wasserstoffsuperoxyd als Oxydationsmittel ausgeschaltet scheinen.

Was die mechanischen Nebenwirkungen (Gefahr der Gasembolie) angeht, so haben gerade in jüngster Zeit die wichtigen experimentellen Untersuchungen von Jehn und Nägeli[2]) die wohl schon vielfach persönlich gesammelten Erfahrungen bestätigt, daß auch für die Luftembolie in der Gefäßbahn keine übermäßig niedrige Gefährlichkeitsgrenze gezogen zu werden braucht. Nicht jede noch so geringe in die Vene eingebrachte Gasmenge muß eine schwere Schädigung bedeuten. Wie die beiden Autoren zeigten, werden auch bemerkenswert große Luftinjektionen ohne Folgen überstanden. Maßgeblich für die Verträglichkeit einer solchen experimentellen Luftembolie ist im wesentlichen die Leistungsfähigkeit des r. Herzens, die von Tierart zu Tierart schwankt, so daß also zum mindesten innerhalb der gleichen Tierart unterhalb einer gewissen Grenze die Gefährdung durch eingebrachte Luft vernachlässigt werden kann.

Ich habe mich daher gern der Aufgabe unterzogen, zu prüfen, inwieweit mit Peroxyden resorptive Wirkungen hervorgerufen werden können, die mit denjenigen der bisher geprüften, durch ihren Chlorgehalt oxydierenden Mittel vergleichbar sind.

Die Eindringungsfähigkeit des Wasserstoffsuperoxyds in noch unzersetzter Form ist gleichlaufend mit den obenerwähnten Studien der Eindringungsfähig-

[1]) Vgl. z. B. Oppenheimer, Die Fermente. Leipzig 1913, S. 848.

[2]) Zeitschr. f. d. ges. experim. Med. **6**, 64. 1918.

keit des Permanganatsauerstoffs von Loewe[1]) bereits einer Prüfung unterzogen worden. Nach seinen noch nicht ausführlich veröffentlichten Untersuchungen, die ich mit seiner Genehmigung zur Kennzeichnung der Verhältnisse kurz zusammenfasse, besitzt aktiver Sauerstoff, wenn er an Wasserstoffsuperoxyd als Träger gebunden ist, an Gelatinemodellen ein bemerkenswert hohes Eindringungsvermögen. Schichtet man in einem Reagensrohr H_2O_2-Lösung über eine mit Lackmus schwach blau gefärbte Gelatineschicht, so läßt sie allmählich auch in großer, mehrere Zentimeter messender Tiefe der Gelatine Gasblasen auftreten, und eine Bleichung des umgebenden Gelatinebereichs zeigt, daß der Prozeß von Oxydationsvorgängen begleitet ist. Auch an Gelatinemodellen, die einen Gehalt an Jodkalium-Stärke aufweisen, konnte die Eindringungsfähigkeit aktiven Sauerstoffs dargetan werden. Schließlich tritt auch am lebenden Organismus selbst die Tiefenwirksamkeit von Wasserstoffsuperoxyd bei lokaler Applikation zutage, wenn man es[2]) in 3 proz. Lösung auf die Augenbindehaut aufbringt und die Durchlässigkeitssteigerung der Ciliargefäße gegenüber subcutan injiziertem Fluoresceinnatrium mißt. Hier schließt sich das Wasserstoffsuperoxyd denjenigen Stoffen an, die auch nach Ausschaltung der oberflächlichen Wirkung auf die sensiblen Nervenendigungen durch Cocainisierung noch erweiternd auf die Ciliargefäße wirken, eine Fähigkeit, die wohl mit ihrem Eindringungsvermögen in Beziehung gesetzt werden darf[3]).

Es erschien wünschenswert, diese Erfahrungen noch durch Versuche an den Objekten, an denen Noltemeier die Eindringungsfähigkeit seiner Oxydationsmittel geprüft hatte, zu ergänzen. Noltemeier hat außer den Gelatinemodellen auch lebende Zellen unmittelbar auf ihre Durchdringungsfähigkeit durch seine Chlorträger geprüft, indem er gefärbte Blütenzellen verwendete und deren Entfärbbarkeit bzw. Farbenumschläge als Maßstab nahm.

Dementsprechend zerfallen meine Untersuchungen

1. in die Prüfung der Eindringungsgeschwindigkeit des Wasserstoffsuperoxyds in derartige Blütenblattschnitte, die an deren Bleichungsgeschwindigkeit gemessen und mit der Wirksamkeit des p-Toluolsulfochloraminnatriums („p-Chloramin“)[4]) verglichen wurden, welches Noltemeier als gut oxydierenden Chlorträger befunden hatte;
2. in die unmittelbare Prüfung der resorptiven Wirkung des Wasserstoffsuperoxyds im Tierversuch.
3. Zwischen beide Abschnitte schob sich eine dritte Versuchsreihe, die die Absicht verfolgte, die Beeinflussung der Zerfallsgeschwindigkeit des Wasserstoffsuperoxyds unter dem Einfluß von Blut zu studieren.

---

[1]) Loewe, Vortrag in der Göttinger med. Gesellsch. 1917.

[2]) Mit Hilfe einer von Rosenow, Zeitschr. f. d. ges. experim. Med. **4**, 427. 1916, beschriebenen Methode. Vgl. über diese z. B. auch Redemann, Inaug.-Diss. 1917, ferner Loewe und Simon, Zeitschr. f. d. ges. experim. Med. **6**, 327. 1918, sowie Loewe, Therap. Monatshefte 1918, S. 89.

[3]) Vgl. z. B. Loewe und Magnus, Therap. Monatshefte 1918, S. 229.

[4]) Handelsname: „Bathysan“; von der Saccharinfabrik Magdeburg-Südost freundlichst überlassen.

Experimenteller Teil.

A. Blütenschnitt-Versuche.

Bei meiner Absicht, zu prüfen, inwieweit die Allgemeinwirkungen der elementares Chlor tragenden Oxydationsmittel durch Oxydationsmittel von Peroxydcharakter nachgeahmt werden können, war es wichtig, zunächst einmal die oxydativen Fähigkeiten beider Arten oxydativer Agentien gegenüber einfacherem Zellmaterial bei lokaler Einwirkung zu vergleichen. Ich wählte, wie oben erwähnt, die Methode, die sich Noltemeier zu dem gleichen Zweck als brauchbar erwiesen hatte.

Die Bleichwirkung an gefärbten Blütenblattschnitten kann als Reagens sowohl für die Wirkungsstärke als auch für die Eindringungsgeschwindigkeit oxydierender Stoffe dienen. Das Blütenmaterial, das zur augenblicklichen Jahreszeit (Sommer) zur Verfügung stand, war etwas abweichend von dem Treibhausmaterial, das Noltemeier zu Ausgang des Winters sich zugänglich machen konnte. Es bedurfte daher einer neuen Sichtung, bei welcher sich außer den bereits von Noltemeier verwendeten Fuchsienblütenblättern die blauen Blüten von Anchisa italica als besonders geeignet erwiesen. Diese zeigten Loewe in Vorversuchen eine im Verlauf einiger Stunden sich über die ganze intakte Blüte erstreckende Rötung nach Behandlung mit Chlorwasser, wobei nur unbedeutende Randzonen eine Bleichung erfuhren, während eine schwächere, weniger disponibles Chlor enthaltende Chloraminlösung in der gleichen Zeit nahezu vollständige Bleichung der Blüten ohne Rötung bewirkte.

Blütenblattschnitte von Fuchsien und Anchisa wurden zunächst in Uhrschälchen dem Einfluß verschieden konzentrierter Perhydrollösungen und daneben zur Kontrolle dem Einfluß einer 1 proz. Chloraminlösung ausgesetzt. Es soll ausdrücklich hervorgehoben werden, daß es sich bei dieser Versuchsanordnung nur um eine grobe Orientierung handeln kann und daß die Verhältnisse, wie sie dieses pflanzliche Material bietet, keineswegs ohne weiteres auf tierisches Zellmaterial übertragen werden können. Zeigen doch schon die Blüten verschiedener Arten unter sich, so z. B. nach Noltemeier Pelargonien- und Fuchsienblüten beträchtliche Verschiedenheiten in der Durchlässigkeit für die eindringenden Oxydationsmittel. Immerhin schien mir diese Vorprüfung empfehlenswert, weil zur unmittelbaren Prüfung der Durchlässigkeit tierischer Zellen für Oxydationsmittel nicht so leicht Gelegenheit ist. Größere Bedenken entstehen aus der Überlegung, daß das Medium, in dem die Oxydationsmittel bei resorptiver Wirkung am höheren tierischen Organismus an die Zellen herantreten, von demjenigen, in dem solche Blütenversuche angestellt werden, recht verschieden ist. Ist schon bei chlortragenden Oxydationsmitteln die Ablenkbarkeit des aktiven Chlors, z. B. durch die Eiweißkörper des Blutes und der Gewebssäfte in Rechnung zu ziehen, so kommt für die Peroxyde der Fermentgehalt des Blutes in Betracht, der für Charakter und Ausdehnungsbereich der oxydativen Leistung keineswegs gleichgültig sein kann. In zwei Formen können die fermentativen Einflüsse des Transportmediums auf die Peroxyde sich geltend machen: In Gestalt der Peroxydasen, die aktiven Sauerstoff frei machen, und in Gestalt der Katalasen, bei deren zerlegender Wirkung auf Peroxyde die Bildung von inaktivem Sauerstoff (O_2) im Vordergrund steht, während nach der vorherrschenden Anschauung dabei die Entstehung von aktivem Sauerstoff gerade umgangen wird. Allerdings ist diese Auffassung der Katalasewirkung, derzufolge Katalasereichtum

die von uns erstrebte oxydative Wirkung in entscheidender Weise verhindern würde, noch keineswegs sichergestellt. So beansprucht z. B. Bredig[1]) für alle katalytischen Peroxydzerlegungen aus grundsätzlichen Überlegungen heraus den monomolekularen Reaktionsverlauf nach der Gleichung $H_2O_2 = H_2O + O$, wobei also vorübergehend atomistischer, aktiver Sauerstoff der Bildung des molekularen Sauerstoffs vorangehen müßte. Aus anderen Gründen vertreten Loevenhart und Kastle[2]) und Liebermann[3]) eine ähnliche Anschauung. Senter[4]) weist darauf hin, daß, auch wenn intermediär aktiver Sauerstoff gebildet wird, der Endeffekt doch von der Reaktionsgeschwindigkeit abhängt, indem, wenn der Weg von H_2O_2 zu O_2 schnell genug durchlaufen wird, eine oxydierende Einwirkung des etwaigen Zwischenproduktes O auf andere oxydable Substanzen verhindert wird. Wenn man sich diese Auffassung von der ausschlaggebenden Bedeutung der Zerlegungsgeschwindigkeit zu eigen macht, so kann man die Einzelfragen, welche durch den Charakter der Fermente für die verschiedenen Transportmedien aufgeworfen werden, vernachlässigen und Umfang und Schnelligkeit der Entwicklung von Sauerstoffblasen aus H_2O_2 - Lösungen als Richtlinien zur Beurteilung seiner resorptiven Gewebswirksamkeit nehmen.

Wird das in die Vene eingebrachte Superoxyd, einerlei ob auf katalatischem oder peroxydatischem Wege, schnell und vollständig von seinem disponiblen Sauerstoff befreit und dieser in Form von Gasblasen zum Vorschein gebracht, dann kann ein noch so ausgezeichnetes Eindringungs- und Bleichungsvermögen an der Blütenzelle, also ein beim Vergleich mit Chloramin noch so günstiger Ausfall der Blütenblattversuche, für die oxydative Leistungsfähigkeit bei der Allgemeinwirkung am Tier nichtssagend werden. Ich mußte also die Blütenversuche ergänzen, indem ich nicht nur reine Peroxydlösungen auf die Blütenblattschnitte zur Einwirkung brachte, sondern auch frische Gemische derselben mit denjenigen Flüssigkeiten, mit denen das Peroxyd bei der Einverleibung in den Organismus zunächst in Berührung kommt, in ihrer Wirksamkeit auf die Blütenschnitte prüfte. Ich habe daher versucht, die Peroxydlösungen durch wechselnde Mengen tierischer Flüssigkeiten zu aktivieren. Vor allem mußte naturgemäß frisches Gesamtblut in dieser Weise geprüft werden, und da die verhältnismäßig kleinen im Tierversuch injizierbaren Peroxydmengen unter den Verhältnissen unserer Tierexperimente sogleich mit außerordentlich großen Blutmengen vermischt werden, ergab sich für den Grundversuch in dieser Richtung ein Mischungsverhältnis, in welchem ein Überschuß von Blut zur Aktivierung kleiner Peroxydmengen benutzt wurde. Es zeigte sich jedoch, daß unter solchen Bedingungen schon die physikalischen Verhältnisse eine Beurteilung unmöglich machen. Nicht nur wird durch die ungeheure Schaumentwicklung in solchem Gemisch der Blütenschnitt der Beobachtung entzogen, sondern die Feststellung seiner Entfärbung wird auch durch die hohe Färbkraft des roten Blutfarbstoffes unmöglich gemacht.

Ich entschloß mich daher, von den physiologischen Verhältnissen notgedrungen abzuweichen und kleinere Mengen aktivierender Körperflüssigkeiten als Zusatz zu benutzen, und zwar neben dem durch seine Färbekraft störenden Blut auch Blutserum und Organpreßsaft. Von diesen beiden kommt dem Blutserum in dem bei 58° inaktivierten Zustande, in dem ich es verwendete, ein sehr geringer Katalasegehalt zu [van Itallie[5])]. Und auch sein Peroxydasegehalt kann gering veranschlagt werden, da Peroxydase durch die Inaktivierungstemperatur gleichfalls

[1]) Ergebn. d. Physiol. **1**, T. I, 134.
[2]) Amer. Chem. Journ. **29**. 1903.
[3]) Pflügers Archiv **104**, 201.
[4]) Zeitschr. f. physikal. Chemie 1915, S. 673.
[5]) Zit. nach Biochem. Zentralbl. **5**.

außerordentlich geschwächt wird [Khrennikoff[1])] und zudem der ganze Oxydasegehalt des Blutserums nur dem Zerfall der wenigen in ihm enthaltenen zelligen Bestandteile entstammt. Nierenpreßsaft umgekehrt ist, zumal in der an Zellen und Zelltrümmern reichen Form (s. u.), in der er verwendet wurde, reich an Peroxydase[2]), freilich auch an Katalase wesentlich reicher als das Blutserum[3]).

Die Einzelheiten gehen aus den folgenden Protokollen der Versuche 1—26, die Ergebnisse aus den angefügten Tabellen 1—5 hervor.

Versuch 1.

Frisch gepflückte blaue Blütenblätter von Anchisa italica werden in Schnitte zerlegt und diese in ein Uhrschälchen mit 1 proz. Chloraminlösung gebracht.

4^{45} Beginn des Versuches.
4^{55} Beginn der Entfärbung an den Schnitträndern.
5^{05} Entfärbte Randzone bis fast $^1/_2$ mm. Die Entfärbung hält sich nicht deutlich an die Schnittränder.
5^{15} Geringe Veränderung.
5^{45} An Schnitt- und natürlichen Rändern gleichmäßig über $^1/_2$ mm entfärbt.
6^{05} Ausgesprochen entfärbte Herde an den Knitterungsstellen.
6^{15} Entfärbte Randzone bis 1 mm.
6^{25} Die Randzone ist breiter, die Mitte sieht infolge stellenweiser Entfärbung wie zerfressen aus.
6^{35} An einzelnen Stellen bis 2 mm entfärbt.
6^{50} Fast vollständig entfärbt.
7^{15} Vollständig entfärbt.

Versuch 2.

Rote Fuchsienblütenblattschnitte in 1 proz. p-Chloraminlösung.

4^{45} Beginn des Versuches.
4^{50} Gasblasen an den Schnitträndern, die zu bleichen beginnen, nach innen zu von der Bleichungszone Blaufärbung.
4^{55} Gebleichte Randzone bis 1 mm.
5^{00} Die entfärbte Randzone schiebt sich unregelmäßig vor. Größte Ausdehnung bis $1^1/_2$ mm.
5^{05} Entfärbte Randzone bis 2 mm. Noch keine Entfärbung an dem natürlichen Rand.
5^{10} An einer Stelle bis 3 mm gebleicht.
5^{15} Beginn der Entfärbung auch an dem natürlichen Rand.
5^{25} Am natürlichen Rand etwa $^1/_2$ mm entfärbt.
5^{35} Fast vollständig entfärbt.
5^{45} Bis auf Spuren entfärbt.
5^{55} Vollständig entfärbt.

Versuch 3.

Blaue Blütenblattschnitte von Anchisa in 30 proz. Perhydrollösung.

5^{14} Beginn des Versuches.
5^{19} Schmale gebleichte Zone an den Rändern.
5^{24} Entfärbte Randzone von ungefähr 1 mm.

---

[1]) Soc. Biol. **72**, 193. 1912.

[2]) z. B. Unna, Archiv f. mikr. Anat. **78**, 1911 und Vernon, Journ. of Physiol. **44**, 150. 1912.

[3]) z. B. Juschtschenko, Arch. Sciences biol. **16**, 51. Petersburg 1911; sowie Batelli und Stern, Soc. Biol. **58**, 21. 1912.

5^{29} Entfärbte Randzone $1^1/_2$ mm.
5^{34} Entfärbte Randzone bis 2 mm. In der Mitte weiße Flecken an den Knitterungsstellen.
5^{39} Vollständige Entfärbung.

Versuch 4.

Rote Blütenblattschnitte von Fuchsien in 30proz. Perhydrollösung.
5^{35} Beginn des Versuches.
5^{40} Gasblasen an den Schnittflächen. Entfärbte Randzone gut 1 mm.
5^{45} Entfärbung bis 2 mm. Der natürliche Rand ist nicht entfärbt.
5^{55} Entfärbte Randzone bis 3 mm.
6^{05} Vollständig entfärbt.

Versuch 5.

Blaue Blütenblattschnitte von Anchisa in 3proz. Perhydrollösung.
5^{13} Beginn des Versuches.
5^{23} Gasblasen an den Schnittflächen, keine deutliche Bleichung.
5^{38} Eben beginnende Entfärbung an den Schnittflächen.
5^{43} Entfärbung deutlich.
5^{53} Einige kleine weiße Fleckchen an den Knitterungsstellen.
6^{03} Entfärbte Randzone von $^1/_2$ mm an den Schnittflächen. Deutliche Bleichung an den Quetschungsstellen.
6^{15} Bleichungszone etwa 1 mm.
8^{00} Vollständig entfärbt.

Versuch 6.

Rote Fuchsienblütenblattschnitte in 3proz. Perhydrollösung.
5^{35} Beginn des Versuches.
5^{40} Gasblasen an den Schnittflächen, beginnende Entfärbung an den Rändern.
5^{45} Entfärbte Randzonen etwa 0,5 mm.
5^{55} „ „ „ 1 „
6^{00} „ „ „ 2 „
6^{15} Bis auf Spuren entfärbt.
6^{25} Vollständig entfärbt.

Versuch 7.

Blaue Blütenblattschnitte von Anchisa in 0,3proz. Perhydrollösung.
5^{12} Beginn des Versuches.
5^{27} Einzelne Gasblasen an den Schnittflächen.
6^{12} Noch keine Andeutung von Entfärbung. Versuch abgebrochen.

Versuch 8.

Rote Fuchsienblütenblattschnitte in 0,3proz. Perhydrollösung.
5^{35} Versuchsbeginn. Gasblasen an den Schnittflächen.
6^{35} Noch keine Andeutung von Entfärbung. Versuch abgebrochen.

Versuch 9.

Blaue Blütenblattschnitte von Anchisa in 0,03proz. Perhydrollösung.
4^{45} Beginn des Versuches.
6^{45} Noch keine Andeutung von Entfärbung. Versuch abgebrochen.

Versuch 10.

Rote Fuchsienblütenblattschnitte in 0,03proz. Perhydrollösung.
4^{45} Beginn des Versuches.
6^{45} Noch keine Andeutung von Entfärbung. Versuch abgebrochen.

Versuch 11.

Rote Fuchsienblütenblattschnitte in 2 ccm 1 proz. Chloraminlösung, der 0,5 ccm inaktiviertes Menschenblutserum zugesetzt ist.

11^{20} Versuchsbeginn.
11^{50} Beginn der Entfärbung an den Schnitträndern. Kleine entfärbte Stellen an den Knitterungsstellen.
12^{00} Entfärbte Randzone gut 1 mm. Zahlreiche entfärbte Stellen in der Mitte.
12^{10} $1^1/_2$ mm Entfärbung an den Schnitträndern, hauptsächlich in der Mitte entfärbt.
12^{20} Fast entfärbt.
12^{30} Vollständig entfärbt.

Versuch 12.

Rote Fuchsienblütenblattschnitte in 2 ccm 30 proz. Perhydrollösung + 0,5 ccm Menschenblutserum (inaktiviert).

11^{20} Versuchsbeginn. Sofort äußerst starke Gasblasenansammlung an den Schnittflächen.
11^{25} Randzone bis 1 mm entfärbt.
11^{30} „ „ $1^1/_2$ „ „
11^{40} „ über 2 „
11^{50} Vollständig entfärbt.

Versuch 13.

Rote Fuchsienblütenblattschnitte in 2 ccm 3 proz. Perhydrollösung + 0,5 ccm inaktiviertes Menschenblutserum.

11^{20} Versuchsbeginn. Sofort starke Gasblasenansammlung an den Schnittflächen.
11^{30} Unverändert.
11^{40} Randzone bis 1 mm entfärbt.
11^{50} Randzone an einzelnen Stellen bis 2 mm entfärbt.
12^{00} Fast vollständig entfärbt.
12^{10} Vollständig entfärbt.

Versuch 14.

Rote Fuchsienblütenblattschnitte in 2 ccm 0,3 proz. Perhydrollösung + 0,5 ccm inaktiviertes Menschenblutserum.

11^{20} Versuchsbeginn. Sofort an den Schnittflächen Gasblasen, jedoch weniger als in Versuch 13.
11^{30} Unverändert.
11^{40} Eben beginnende Entfärbung an den Schnitträndern.
11^{50} Randzone bis 0,5 mm entfärbt.
12^{00} „ „ 1 „ „
12^{10} „ „ fast 2 mm entfärbt.
12^{20} In der Mitte stark gebleicht. Fast entfärbt.
12^{30} Bis auf Spuren entfärbt.
12^{40} Vollständig entfärbt.

Versuch 15.

Rote Fuchsienblütenblattschnitte in 0,03 proz. Perhydrollösung + 0,5 ccm inaktiviertes Menschenblutserum.

11^{20} Versuchsbeginn. Kaum sichtbare Gasblasen an den Schnitträndern.
12^{10} Entfärbte Randzone etwa 0,5 mm.
12^{20} „ „ fast 1 „
12^{30} „ „ etwas über 1 „
12^{40} „ „ bis 2 „

Die mittleren Partien beginnen zu bleichen.
1^{00} Vollständig entfärbt.

Versuch 16—20.

$^1/_2$ ccm defibriniertes Hammelblut wird zugesetzt in
Versuch 16 zu 2 ccm einer 1 proz. Chloraminlösung,
„ 17 „ 2 „ „ 30 „ Perhydrollösung,
„ 18 „ 2 „ „ 3 „ „
„ 19 „ 2 „ „ 0,3 „ „
„ 20 „ 2 „ „ 0,03 „ „

In jede dieser Lösungen werden rote Fuchsienblütenblattschnitte eingebracht. In Versuch 17—20 augenblicklich sehr starke dichte Schaumbildung, besonders in Versuch 17 und 18 direktes Aufpuffen. Der reichliche Blutfarbstoff erschwert sehr das Erkennen der Veränderung an den eingebrachten Blütenblattschnitten. Nach 133 Minuten ist der Fuchsienschnitt in Versuch 16 bis auf Spuren entfärbt, in Versuch 17—20 keine deutliche Bleichung nachweisbar.

Versuch 21.

Rote Fuchsienblütenblattschnitte werden in eine Lösung von 0,5 ccm Nierenpreßsaft — hergestellt durch Verreiben einer frisch entnommenen Kaninchenniere mit gleichen Teilen Kieselgur unter Zusatz von etwas Wasser; die überstehende Flüssigkeit wird filtriert — unter Zusatz von 2 ccm 1 proz. Chloraminlösung eingebracht.

4^{39} Versuchsbeginn.
4^{49} An den Rändern eben beginnende Entfärbung.
4^{59} Entfärbte Randzone reichlich $^1/_2$ mm, entfärbte Flecken an den Knitterungsstellen.
5^{05} Entfärbte Randzone bis 1 mm.
5^{10} „ „ „ 1,5 „
5^{20} Die Mitte ist fleckig gebleicht.
5^{30} Randzone bis 2mm entfärbt.
5^{40} Fast entfärbt.
6^{00} Vollständig entfärbt.

Versuch 22.

Rote Fuchsienblütenblattschnitte in einer Mischung von 0,5 ccm Kaninchennierenpreßsaft + 2 ccm 30 proz. Perhydrollösung.

5^{20} Versuchsbeginn. Sofort äußerst starke Schaumbildung.
5^{25} Entfärbte Randzone gut 1 mm.
5^{30} „ „ „ 3 „
5^{40} Vollständig entfärbt.

Versuch 23.

Rote Fuchsienblütenblattschnitte in einer Mischung von 0,5 ccm Kaninchennierenpreßsaft + 2 ccm 3 proz. Perhydrollösung.

5^{20} Versuchsbeginn. Sofort sehr starke Schaumbildung.
5^{30} Eben beginnende Entfärbung an den Rändern.
5^{40} Entfärbte Randzone bis 1 mm.
5^{50} An einer Stelle bis 2 mm entfärbt.
6^{00} Auch in der Mitte ein entfärbter Herd.
6^{10} Fast entfärbt.
6^{20} Bis auf Spuren entfärbt.
6^{30} Vollständig entfärbt.

Versuch 24.

Rote Fuchsienblütenblattschnitte in einer Lösung von 0,5 ccm Kaninchennierenpreßsaft + 2 ccm 0,3proz. Perhydrollösung.

4^{39} Versuchsbeginn. Starke Gasblasenbildung.
4^{49} Unverändert.
4^{59} Randzone etwa $^1/_2$ mm entfärbt. Der Schnitt ist im ganzen etwas gebleicht.
5^{05} Entfärbte Randzone bis 1 mm. Besonders auffallend ist die diffuse Bleichung.
5^{10} Wenig verändert.
5^{20} Fast entfärbt.
5^{40} Bis auf Spuren entfärbt.
6^{00} Vollständig entfärbt.

Versuch 25.

Rote Fuchsienblütenblattschnitte in einer Lösung von 0,5 ccm Kaninchennierenpreßsaft + 2 ccm 0,03proz. Perhydrollösung.

4^{39} Versuchsbeginn. Mäßige Gasblasenbildung.
4^{49} Unverändert.
4^{59} Randzone bis $^1/_2$ mm entfärbt. Mitte etwas diffus gebleicht.
5^{10} Besonders auffallende diffuse Bleichung.
5^{20} Entfärbte Randzone etwa 1 mm. In der Mitte entfärbte Stellen.
5^{30} Wenig verändert.
5^{40} Die zentral entfärbten Stellen sind vergrößert.
5^{50} Fast entfärbt.
6^{00} Bis auf Spuren entfärbt.
6^{20} Vollständig entfärbt.

Versuch 26.

Rote Fuchsienblütenblattschnitte werden in eine $<$ 0,3proz. Benzoylsuperoxydaufschwemmung eingebracht, die durch Auflösung von Benzoylsuperoxyd in 10 ccm Alkohol und Eingießen dieser Lösung in 40 ccm Wasser hergestellt wurde.

4^{38} Versuchsbeginn.
4^{43} Randzone bis $^1/_2$ mm entfärbt. Im ganzen gebleicht.
4^{48} Entfärbte Randzone über 1 mm, die Bleichung in der Mitte schreitet fort.
4^{53} Der Rand 2 mm breit entfärbt, die Mitte stark gebleicht.
4^{58} Fast entfärbt.
5^{08} Vollständig entfärbt.

Es folgt die tabellarische Zusammenstellung der Versuchsergebnisse:

Serie	Nr. des Versuchs	Lösung	Konzentration an Substanz	Konzentration an disponiblem Sauerstoff	Zeitdauer bis 1 mm Randentfärbung Min.	Zeitdauer bis zur völligen Entfärbung Min.
		A. Anchisa-italica-Schnitte.				
I.	1.	p-Chloramin	$1 \cdot 10^{-2}$	$3{,}4 \cdot 10^{-4}$	90	150
	3.	Perhydrol	$3 \cdot 10^{-1}$	$2{,}9 \cdot 10^{-1}$	10	25
	5.	Perhydrol	$3 \cdot 10^{-2}$	$2{,}9 \cdot 10^{-2}$	62	167
	7.	Perhydrol	$3 \cdot 10^{-3}$	$2{,}9 \cdot 10^{-3}$	—	—
	9.	Perhydrol	$3 \cdot 10^{-4}$	$2{,}9 \cdot 10^{-4}$	—	—

Serie	Nr. des Versuchs	Lösung	Konzentration an Substanz	Konzentration an disponiblem Sauerstoff	Zeitdauer bis 1 mm Randentfärbung Min.	Zeitdauer bis zur völligen Entfärbung Min.
		B. Fuchsienblütenblattschnitte.				
II.	2.	p-Chloramin	$1 \cdot 10^{-2}$	$3{,}4 \cdot 10^{-4}$	10	70
	4.	Perhydrol	$3 \cdot 10^{-1}$	$2{,}9 \cdot 10^{-1}$	5	30
	6.	Perhydrol	$3 \cdot 10^{-2}$	$2{,}9 \cdot 10^{-2}$	20	50
	8.	Perhydrol	$3 \cdot 10^{-3}$	$2{,}9 \cdot 10^{-3}$	—	—
	10.	Perhydrol	$3 \cdot 10^{-4}$	$2{,}9 \cdot 10^{-4}$	—	—
III.		0,5 ccm inaktiviertes Menschenblutserum zugesetzt zu 2,0 ccm:				
	11.	p-Chloramin	$0{,}8 \cdot 10^{-2}$	$2{,}7 \cdot 10^{-4}$	40	70
	12.	Perhydrol 30 proz.	$2{,}4 \cdot 10^{-1}$	$2{,}3 \cdot 10^{-1}$	5	30
	13.	Perhydrol 3 „	$2{,}4 \cdot 10^{-2}$	$2{,}3 \cdot 10^{-2}$	20	50
	14.	Perhydrol 0,3 „	$2{,}4 \cdot 10^{-3}$	$2{,}3 \cdot 10^{-3}$	40	80
	15.	Perhydrol 0,03„	$2{,}4 \cdot 10^{-4}$	$2{,}3 \cdot 10^{-4}$	60	100
IV.		0,5 ccm Hammelblut zugesetzt zu 2,0 ccm:				
	16.	p-Chloramin 1 proz.	$0{,}8 \cdot 10^{-2}$	$2{,}7 \cdot 10^{-4}$	?	133
	17.	Perhydrol 30 „	$2{,}4 \cdot 10^{-1}$	$2{,}3 \cdot 10^{-1}$	—	—
	18.	Perhydrol 3 „	$2{,}4 \cdot 10^{-2}$	$2{,}3 \cdot 10^{-2}$	—	—
	19.	Perhydrol 0,3 „	$2{,}4 \cdot 10^{-3}$	$2{,}3 \cdot 10^{-3}$	—	—
	20.	Perhydrol 0,03„	$2{,}4 \cdot 10^{-4}$	$2{,}3 \cdot 10^{-4}$	—	—
V.		0,5 ccm Kaninchennierenpreßsaft zugesetzt zu 2,0 ccm:				
	21.	p-Chloramin 1 proz.	$0{,}8 \cdot 10^{-2}$	$2{,}7 \cdot 10^{-4}$	26	81
	22.	Perhydrol 30 „	$2{,}4 \cdot 10^{-1}$	$2{,}3 \cdot 10^{-1}$	5	20
	23.	Perhydrol 3 „	$2{,}4 \cdot 10^{-2}$	$2{,}3 \cdot 10^{-2}$	20	70
	24.	Perhydrol 0,3 „	$2{,}4 \cdot 10^{-3}$	$2{,}3 \cdot 10^{-3}$	26	81
	25.	Perhydrol 0,03„	$2{,}4 \cdot 10^{-4}$	$2{,}3 \cdot 10^{-4}$	41	101
	26.	Benzoylsuperoxyd	$< 3 \cdot 10^{-3}$	$< 4{,}2 \cdot 10^{-4}$	10	30

B. Reagensglasversuche.

Anhangsweise wollte ich mich (vgl. S. 128) auch unmittelbar überzeugen, in welchem Umfang die Zersetzung des Wasserstoffsuperoxyds bei der Berührung mit größeren oder kleineren Blutmengen, also bei den Verhältnissen, die bei der Einspritzung von Wasserstoffsuperoxyd in die Vene gegeben sind, vor sich geht.

Ich versetzte Wasserstoffsuperoxydlösungen, später auch die anderen von mir benutzten Peroxyde in Aufschwemmung, mit kleineren oder größeren Mengen frischen Blutes und beobachtete, mit welcher Geschwindigkeit die Blasenentwicklung vor sich geht. Die Höhe des Schaumes, die Größe seiner Blasen, ferner auch die Größe der in der Lösung auftretenden Blasen wurden beachtet.

Die Ergebnisse finden sich in den folgenden Versuchsprotokollen:

Versuch 27.

5 ccm einer 0,3 proz. Perhydrollösung werden mit 0,1 ccm einer Kaninchenblutverdünnung von 1 : 100 unterschichtet.

Trotz Schütteln tritt keine merkliche Schaumbildung auf. Die Lösung färbt sich sofort braun. Nach etwa 3 Minuten ist die Reaktion vollendet. Umschütteln führt nicht zu anhaltender Blasen- oder Schaumbildung. Nach 8 Minuten keine weitere Blasenbildung mehr.

Versuch 28.

5 ccm einer 0,3 proz. Perhydrollösung werden mit 0,1 ccm einer Kaninchenblutverdünnung von 1 : 10 unterschichtet.

Es steigen langsam Blasen auf. Nach 1 Minute noch keine eigentliche Schaumbildung; Schaumkrone nur etwa 1 mm hoch. Der Farbenumschlag in Braun dagegen schon vollzogen. Zwischen $2^1/_2$ und 3 Minuten hat die Blasenbildung stärkeren Umfang angenommen. Überall treten größere Blasen auf. Die grobblasige Schaumkrone mißt bis zu 4 mm. Nach 4 Minuten unverändertes Bild. Auf Umschütteln nach 7 Minuten Schaumbildung von 9 mm Höhe, nach 10 Minuten ist die Reaktion im wesentlichen abgelaufen.

Versuch 29.

5 ccm einer 0,3 proz. Perhydrollösung werden mit 0,1 ccm unverdünntem Kaninchenblute unterschichtet. Nach 22 Sekunden nimmt die Schaumbildung merklichen Umfang an. Auch dann noch keine Schaumkrone. Nach 1 Minute ist das Bild wie im vorigen Versuch nach 3 Minuten, jedoch noch keine ausgeprägte Schaumkrone. Noch kein Farbenumschlag. Nach 2 Minuten hat sich eine randständige Schaumkrone bis zu 4 mm gebildet. Auf Umschütteln nach $2^1/_2$ Minuten Schaumkrone von 11 mm Höhe, nach 4 Minuten ist die Schaumkrone 13 mm hoch, noch kein deutlicher Farbenumschlag. Reaktion noch nicht sauer. Auf Umschütteln nach 7 Minuten Schaumkrone von 2,5 cm. Nach 15 Minuten ist die Reaktion vollständig abgelaufen, kein deutlicher Farbenumschlag, keine saure Reaktion.

Versuch 30.

Der Aufschwemmung einer kleinen Messerspitze Magnesiumperhydrol in 5 ccm Wasser wird 0,1 ccm Kaninchenblutverdünnung von 1 : 100 unterschichtet.

Es tritt keine Reaktion auf. Wird die Lösung mit 3 Tropfen verdünnter Schwefelsäure angesäuert, so tritt bei tropfenweisem Zusatz von Blut immer nur eine äußerst feinblasige Sauerstoffentwicklung auf.

Versuch 31.

Der Aufschwemmung einer kleinen Messerspitze Magnesiumperhydrol in 5 ccm Wasser wird 0,1 ccm einer Kaninchenblutverdünnung von 1 : 10 unterschichtet unter Zusatz von 3 Tropfen verdünnter Schwefelsäure.

Prompte Sauerstoffentwicklung. Kein deutlicher Unterschied gegen H_2O_2-Lösung.

Versuch 32.

Der Aufschwemmung einer kleinen Messerspitze Magnesiumperhydrol in 5 ccm Wasser wird 0,1 ccm unverdünntes Kaninchenblut unterschichtet.

Keine Reaktion. Auf nachträglichen Zusatz von 3 Tropfen verdünnter Schwefelsäure sehr träge Sauerstoffentwicklung, die auffallend feine Blasen zeigt.

Innerhalb der Flüssigkeit sind keine Blasen zu sehen. Auch der hochgerissene Niederschlag läßt die aufsteigenden Blasen nicht erkennen.

Versuch 33.

Eine Benzoylsuperoxydaufschwemmung, wie sie auch schon bei den Pflanzenversuchen benutzt und näher beschrieben wurde (siehe S. 133), wurde in der gleichen Weise wie die vorausgehenden Superoxyde geprüft. Blutzusatz bewirkte eine nicht wesentlich langsamer vor sich gehende Zersetzung, wobei allerdings die in der Lösung entstehenden Gasblasen geringe Größe aufwiesen und dementsprechend der verhältnismäßig kleinblasige Schaum von ziemlicher Beständigkeit war.

C. Tierversuche.

Die wesentliche Aufgabe meiner Tierversuche war, wie sich aus der Einleitung ergibt, zunächst einmal festzustellen, inwieweit die beiden gröbsten Wirkungen des oxydierenden Chlors, das Lungenödem und die Medianekrose der Aorta, mit Peroxydsauerstoff, oder genauer mit den mir zur Verfügung stehenden Trägern von Peroxydsauerstoff hervorgerufen werden können.

Auch wenn daher meine Tierversuche mit der Prüfung von Wasserstoffsuperoxyd selbst beginnen, so stehen sie doch nur in losem Zusammenhang mit den Untersuchungen früherer Autoren über die Wirkung dieses Stoffes bei intravenöser Einverleibung. Die Schüler Al. Schmidts, insbesondere Aßmuth auf der einen Seite, Guttmann auf der anderen Seite, endlich Honsell[1]), welcher die Widersprüche in jener beiden Anschauungen zu klären bemüht war, stellen in den Mittelpunkt ihrer Untersuchungen die Frage, inwieweit die Zersetzung von Wasserstoffsuperoxyd unter Bildung von embolisierungsfähigen Sauerstoffblasen innerhalb der Blutbahn zustande komme. Die mechanische Noxe der Luftembolie war, wenn man von gewissen schlecht definierten und nebensächlichen Nebenwirkungen wie Dyspnöe und Schlafsucht absieht, das wesentliche Zeichen resorptiver Wasserstoffsuperoxydwirkung bei allen diesen Untersuchungen. Wenn Aßmuth die Bildung von Sauerstoffblasen innerhalb der Blutbahn bestreitet, wenn er hierin von Guttmann widerlegt wird, den seinerseits Honsells Beobachtungen stützen, so können wir als wesentlichstes Ergebnis aller früheren Untersuchungen für uns entnehmen, daß von einer gewissen Dosis an die tödliche Emboliewirkung zustande kommt und daß unterhalb dieser einigermaßen scharf definierten tödlichen Dosis zugleich mit der Lebensgefahr auch nahezu jede grob erkennbare Wirksamkeit des Wasserstoffsuperoxyds fehlt. Und zwar auch noch bei Dosen, bei denen man die Entstehung von Sauerstoffblasen in der Injektionsvene mit bloßem Auge feststellen kann. All dies nimmt heute nicht mehr wunder, seit wir aus den Untersuchungen von Jehn und Nägeli[2]) wissen, daß es eine untere Grenze der mit Embolie gefährdenden in den Kreislauf eingebrachten Gasdosen gibt (und zwar nicht nur für Sauerstoff, sondern auch für Luft), oberhalb welcher die Beseitigung des Gases durch Lösung, Verbrauch oder Resorption nicht mehr rechtzeitig erfolgen kann.

Was für meine Fragestellung als Wichtigstes aus diesen Untersuchungen zu entnehmen ist, ergeben auch meine eigenen In-vitro-Versuche mit Blut, Serum und Gewebssäften mit oder ohne Zuhilfenahme der Reaktion gefärbter Pflanzen-

[1]) Honsell, Beiträge z. klin. Chir. **27**, 127. 1900.
[2]) l. c. S. 125.

zellen. Sie zeigen, daß auch im Körper mit einem Verlust tiefenwirksamen Peroxyds durch vorzeitige Zersetzung in der Blutbahn zu rechnen sein wird, und daß diese vorzeitige Verpuffung sehr beträchtliche Mengenanteile der gesamten einverleibten Gabe betreffen kann. Es waren daher von vornherein, wenigstens für das Wasserstoffsuperoxyd selbst, ähnliche Verhältnisse zu erwarten wie für das elementare Chlor: eine sehr geringe Toxizitätsbreite und ein enges Beieinander der tödlichen Gabe und der höchsten, den groben Symptomen nach unwirksamen Dosis. Daher durfte ich mich von vornherein nicht darauf beschränken, von einmaliger Injektion Erfolg zu erwarten, sondern ich mußte neben die Prüfung einmaliger, sei es tödlicher, sei es unterschwelliger Dosen auch die Prüfung im Reihenversuch setzen, wobei dem gleichen Tier in größeren oder kleineren Zeitabständen und häufiger Wiederholung untertödliche Gaben einverleibt werden mußten.

Auf dem Wege dieses Reihenversuches ergab sich nebenher die Möglichkeit, nochmals die Verpuffungsgeschwindigkeit des Wasserstoffsuperoxyds zu prüfen. Eine Substanz, deren gesamte Wirkungsmöglichkeit durch eine schnelle, mehr oder weniger explosive Abreaktion beendigt ist, wird bei wiederholter Einverleibung erlauben, die einzelnen Gaben sehr nahe aneinander zu rücken, ohne daß eine Kumulierung zu befürchten ist. Wirkt umgekehrt eine Substanz lange nach, so läßt sich, wenn man systematisch dieses Intervall verkürzt, früher oder später ein Zeitabstand aufdecken, bei welchem eine Kumulierung zustande zu kommen beginnt. Wie unsere Reihenversuche zeigen werden, ist auch bei einer quoad vitam offenbar nur durch mechanische Noxen gefährlichen Substanz eine gewisse Kumulierung in Rechnung zu ziehen.

Im folgenden gebe ich die Versuchsprotokolle der Einzel- und der Reihenversuche mit Wasserstoffsuperoxyd, an welche die Versuche mit den übrigen Superoxydtypen angeschlossen werden.

Als solche wählte ich ein anorganisches Superoxyd, das Magnesiumperhydrol, von welchem eine vielleicht etwas geringere Zersetzungsgeschwindigkeit als Vorteil, eine mutmaßlich schlechte Eindringungsfähigkeit des unzersetzten Moleküls als Nachteil angenommen werden konnte; ferner das Benzoylsuperoxyd, das als ein recht beständiges Superoxyd gleichfalls langsamere „Verpuffung", im besonderen aber wegen seiner Löslichkeit in organischen Lösungsmitteln eine bessere Einwanderung in die Zelle erwarten lassen konnte.

Die Anwendung geschah stets intravenös. Wasserstoffsuperoxyd wurde in Form wässeriger Perhydrollösung (Merck) einverleibt. Weil von vornherein neben der absoluten Dosis wohl auch der Konzentration und der Einströmungsgeschwindigkeit Bedeutung beigemessen werden mußte, habe ich mich befleißigt, nicht allzu hoch konzentrierte Lösungen zu verwenden; denn es kam am allerwenigsten auf das Studium der embolischen Vorgänge an. In einem Versuch wurde sogar eine ganz besonders verdünnte Lösung in langsamem Einlauf instilliert.

Das Magnesiumsuperoxyd verwendete ich in wässeriger Aufschwemmung des verhältnismäßig feinen Pulvers, die für die kurze Injektionszeit als hinreichend stabil betrachtet werden konnte. Die Embolicgefahr, die die intravenöse Einverleibung solcher Pulver mit sich bringt, konnte vernachlässigt werden, da es sich ja doch nur um einen Parallelvorgang der Gasembolie handelt, mit der ich in allen meinen Versuchen zu rechnen hatte.

Das Benzoylsuperoxyd wurde in einer 20% Alkohol enthaltenden Emulsion verwendet, wie sie auf S. 133 beschrieben ist. Bei der schlechten Löslichkeit des Benzoylsuperoxyds in Alkohol war für diese Emulsion eine niedrige Konzentration von vornherein sichergestellt. Im übrigen sind diese Emulsionen für die intravenöse Einverleibung von günstiger Beschaffenheit, weil sie, kurz nach der Dar-

stellung verwendet, eine äußerst feine, opalescente Zerteilung besitzen, also durch ihre Teilchengröße nicht mit Embolie drohen.

Es folgen zunächst die Einzel-, dann die Reihenversuche:

Einzelversuche.

Versuch 34.

Kaninchen 81. Gewicht 1340 g.

11^{59} Intravenöse Einspritzung von 1 ccm 0,3 proz. Perhydrol-Ringerlösung in die Ohrvene. In den nächsten Minuten außer leichter Steigerung der Atemfrequenz keine Besonderheiten.

1 ccm 0,3 proz. Perhydrol-Ringerlösung = 3 mg H_2O_2 = 2,2 mg pro kg.

Versuch 35.

Kaninchen 81. Gewicht 1340 g.

10^{12} 1 ccm 0,3 proz. Perhydrol-Ringerlösung in die Ohrvene.

Nach Injektion ohne Besonderheiten.

1 ccm 0,3 proz. Perhydrol-Ringerlösung = 3 mg H_2O_2 = 2,2 mg pro kg.

Versuch 36.

Kaninchen 82. Gewicht 1230 g.

12^{04} Intravenöse Injektion von < 2 ccm einer 0,3 proz. Perhydrol-Ringerlösung in die Ohrvene.

Nach der Injektion leichte psychische Erregung; nach mehreren Minuten des Wohlbefindens stirbt das Tier plötzlich unter einigen Laufkrämpfen.

12^{08} Tod (4 Minuten nach der Injektion).

12^{13} Die Extremitäten- und Rückenmuskeln sind bereits starr: Kopf und Bauch sind noch schlaff.

12^{30} Sektion: Die sichtbaren Venen am Halse sind ungeheuer gestaut. Rechtes Herz schlaff und stark gefüllt, linkes Herz systolisch hart. Leber äußerst blutreich, in der Bauchhöhle einige Coccidien. Auch die großen Bauchvenen prall gefüllt. Nieren nicht übermäßig blutreich. Nebennieren gleichfalls ziemlich blaß. Lungengewicht 5 g = 4,06 g pro kg.

Das Tier erhielt < 2 ccm 0,3 proz. Perhydrol-Ringerlösung = < 6 mg H_2O_2 = $< 4{,}9$ mg pro kg.

Versuch 37.

Kaninchen 83. Gewicht 1090 g.

12^{11} Am 15. VII. 1918 wird 1,5 ccm 0,3 proz. Perhydrol-Ringerlösung in die Ohrvene gespritzt. 1,5 ccm 0,3 proz. Perhydrol-Ringerlösung = 4,5 mg H_2O_2 = 4,1 mg pro kg.

Eine Minute nach der Injektion macht das Tier einen in der Bewegung leicht gehemmten Eindruck und sitzt auf leicht abgerutschten Extremitäten. Wenn es sich aufrichtet und fortbewegt, so schleppt das linke schon vorher frakturierte Hinterbein nach; sonst keine motorische Beeinträchtigung.

12^{14} Das Tier sitzt auf hochgestemmten Vorderbeinen und hat eine tiefe, stoßende Atmung mit Kopfrucken; zentral dabei vollkommen unbeeinflußt, gute Aufmerksamkeit, zuweilen auch spontane Bewegungen.

12^{17} Die vorderen Extremitäten zeigen sich jetzt leicht gelähmt. Wenn das Tier läuft, so taumelt es gleich in Bauchlage mit abgerutschten Vorderbeinen.

12^{22} Das Tier sitzt immer noch an derselben Stelle mit abgerutschten Extremitäten bei guter Reaktion ohne narkotische Symptome. Im Verlauf der näch-

sten Minute beginnt es langsam den Kopf opisthotonisch zurückzuziehen. Der Opisthotonus ist nicht sehr stark und läßt sich durch Vorwärtsbewegen des Kopfes aufheben. Die Atmung ist während dieser Zeit frequent und vor allem tief.

12^{25} Das Tier hat sich mühsam aufgerichtet, es kauert mit vorgeneigtem Kopf bei tiefer Atmung. Nach einer halben Minute, anscheinend nach einer versuchten Lokomotion geht es in Bauchlage mit auf den Boden gelegtem Kopf über, wobei auch die Vorderbeine abgerutscht sind. Auch jetzt keine Narkose.

12^{27} Für einige Sekunden wird der Kopf durch schlaffes Schütteln erschüttert. Seit der Injektion weder Defäkation noch Harnen.

12^{35} Das Tier beschnuppert Gegenstände in seiner Umgebung mit guter Aufmerksamkeit. Es scheint sich auch motorisch zu erholen.

4^{15} Noch geringe Schwäche, sonst vollkommen erholt.

Am 20. VII. 1918, also am 6. Tage nach der Einspritzung, wird das Tier morgens tot gefunden.

In der Zwischenzeit zeigte es keine Krankheitserscheinungen.

Sektion 10 Uhr a. m.: Die Haut der Unterbauchgegend ist erfüllt von einige Tage alten ausgedehnten Extravasaten. Im Herzbeutel ziemlich reichlich Flüssigkeit, in welcher weiße Gerinnsel flottieren. Die Pleurahöhlen sind frei. In der Bauchhöhle einige Fibrinfäden, wenig Flüssigkeit. Zwischen Magen und Gallenblase einige Coccidien. Niere: Gefäßgrenze ziemlich scharf, sonst ohne Befund. Milz ohne Befund. In der Leber keine Herde, jedoch einige kleine alte Narben an der Oberfläche. Die rechte Lunge ist in großer Ausdehnung in allen drei Lappen diffus hämorrhagisch infarciert, die linke Lunge nur in der Spitze des Unterlappens von einigen älteren Blutungen durchsetzt. Lungengewicht 6 g = 5,5 g pro kg. Rechte Herzkammer weit, von einem dicken Gerinnsel erfüllt, auch der rechte Vorhof enthält ein außerordentlich großes und festsitzendes Gerinnsel. Der Thrombus der Kammer setzt sich in die Pulmonalis fort, er geht aus von einer Rauhigkeit nahe dem Veneneintritt, im linken Vorhof gleichfalls ein festsitzender Thrombus. Aorta überall spiegelnd und glatt. Der linke Oberschenkel ist frakturiert.

Versuch 38.

Kaninchen 84. Gewicht 1680 g.

10^{08} 1,5 ccm 0,3 proz. Perhydrol-Ringerlösung in die Ohrvene injiziert.

Das Tier ist nach der Injektion munter.

10^{30} Es wird Harn abgedrückt; Reaktion alkalisch.

Das Tier erhielt 1,5 ccm 0,3 proz. Perhydrol-Ringerlösung = 4,5 mg H_2O_2 = 2,7 mg pro kg.

Versuch 39.

Kaninchen 150. Gewicht 1980 g.

11^{34} Intravenöse Injektion in die Jugularis von 3 ccm 0,3 proz. Perhydrol-Ringerlösung. Nach der Injektion lebhaft, auf Reize gut reagiernd.

3 ccm 0,3 proz. Perhydrol-Ringerlösung = 9 mg H_2O_2 = 4,54 mg pro kg.

Versuch 40.

Kaninchen 151. Gewicht 1700 g.

3^{55} Injektion von 3 ccm 0,3 proz. Perhydrol-Ringerlösung.

Das Tier stirbt während der Injektion unter Krämpfen.

3 ccm 0,3 proz. Perhydrol-Ringerlösung = 9 mg H_2O_2 = 5,3 mg pro kg.

Sektion sofort nach dem Tode. In der linken und etwas geringer an der rechten Thoraxwand ziemlich große Sugillationen. Beide Herzohren noch kräftig

schlagend, die Kammern noch flimmernd. In beiden Pleurahöhlen etwas Flüssigkeit. Die Venen sind stark gestaut. Beide Herzkammern ziemlich weit, insbesondere die rechte. Der Inhalt der rechten Kammer schimmert bräunlich durch. In der linken Vena subclavia sieht man Luftblasen pulsieren. Die Blase ist stark gefüllt. In der Bauchhöhle einige Coccidien. In der Leber eine größere Reihe kleiner Herde. Beide Mm. psoas sind in der Höhe des oberen Beckeneingangs vollkommen durchgerissen. Die ganze Gegend ist von verhältnismäßig geringgradigen Extravasaten durchsetzt, die den Muskel selbst nur in geringem Umfang imbibieren. Lungengewicht 9 g = 5,3 g pro kg. Lunge im allgemeinen rosa, von kleinsten und auch größeren hämorrhagischen Herden durchsetzt. Das sehr dunkel aussehende Blut des rechten Herzens zeigt keinen Methämoglobinstreifen.

Im aufsteigenden Ast der Aorta zwei große, ca. 3 mm messende runde, quaddelförmige Herde.

Kaninchen 151 erhielt im ganzen während einer Behandlungsdauer von 3 St. 25 Min. 200 ccm 0,03 proz. Perhydrol = 60 mg H_2O und 3 ccm 0,3 proz. Perhydrol = 9 mg H_2O = 69 mg H_2O_2 = 40,6 mg pro kg.

Versuch 41.

Kaninchen 85. Gewicht 1500.

10^{45} Intravenöse Injektion von 10 ccm einer $< 0{,}3$ proz. Benzoylsuperoxydlösung mit 20% Alkohol in die Ohrvene ($= < 2{,}8$ mg O pro kg).

Das Tier stirbt während der Injektion ohne irgendwelche motorische Erregungserscheinungen.

11^{15} Schon fast vollkommene Totenstarre.

11^{20} Sektion. In den Pleurahöhlen beiderseits einige Kubikzentimeter klare Flüssigkeit, desgleichen im Herzbeutel. Dieser ist mit Fibrinbelägen besetzt. In der Pylorusgegend reichlich Coccidien. Jugularvenen ziemlich prall gefüllt, Bauchvenen ziemlich leer. Uterus gerötet. Niere ohne Befund. Leber blutreich, enthält keine Herde. Lungengewicht 23 g = 15,3 g pro kg. Lunge fast in ihrer ganzen Ausdehnung von fleckiger Röte bis zu schwarzroten Farbentönen. Auch auf dem Durchschnitt ist sie fast gleichmäßig rot hepatisiert. Herz nach der Entnahme auffallend blaß, der linke Ventrikel kontrahiert, der rechte von nicht speckhäutigen Gerinnseln erfüllt. Herzwand überall gleichmäßig grauweiß mit bräunlichem Ton. Aus dem linken Herzen erstreckt sich der ziemlich geringe Blutinhalt in Gestalt eines kontinuierlichen Gerinnsels bis tief in die Aorta hinunter.

Unmittelbar in der Mitte zwischen den beiden Ansätzen der die vordere Coronararterie bedeckenden Aortenklappe befindet sich ein sehr gleichmäßig aussehender Herd von etwa $1^1/_2$ mm Durchmesser, ein ebensolcher 2 mm darüber. In der Mitte der Brustaorta ist ein etwa 7 mm langer, 3 mm breiter Herd, der erhaben ist und schon makroskopisch in cystenartige Einzelabschnitte zerfällt. Bei Lupenvergrößerung stellt sich der erste Herd als eine prall gefüllte Blase dar, neben der einige winzige Nebencystchen zu bestehen scheinen. Der zweite Herd stellt eine ähnliche Blase dar, die weniger prall gefüllt und unregelmäßiger begrenzt ist. Der dritte Herd sieht wie ein System von halbentleerten Brandblasen aus.

Versuch 42.

Kaninchen 86. Gewicht 1400 g.

10^{48} Intravenöse Injektion von 3 ccm einer $< 0{,}3$ proz. Benzoylsuperoxydlösung mit 20% Alkohol in die Ohrvene ($= < 0{,}8$ mg O pro kg).

10^{49} Heftig erregte, beschleunigte Schnauzenatmung.
10^{50} Spontane Bewegungen in normalem Umfang. Reagiert auf Vorgänge in der Umgebung.
10^{53} Noch immer sehr lebhafte Atmung, das Tier macht einen schreckhaften Eindruck.
10^{59} Unveränderte Schnauzenatmung.

Versuch 43.

Kaninchen 87. Gewicht 1300 g.

10^{57} Intravenöse Injektion von 5 ccm einer $< 0{,}3$ proz. Benzoylsuperoxydlösung mit 20% Alkohol in die Ohrvene ($= < 1{,}5$ mg O pro kg).

Unmittelbar nach der Injektion ist das Tier sehr schlapp. Auf den Boden gesetzt, steigert sich der narkotische Zustand. Das Tier sinkt allmählich ohne motorische Äußerungen auf die Seite, legt sich dann auf einen Berührungsreiz nach $^1/_2$ Minute auf die andere Seite. Nach $^3/_4$ Minuten läßt es Urin, bleibt dann in vollkommen passiver Haltung mit schlaff abgestreckten Extremitäten liegen. Am ganzen Körper gleichmäßig durch eine sehr frequente, aber nicht sehr tiefe Atmung erschüttert.

11^{00} Es reagiert auf einen Berührungsreiz mit Augenbewegungen.
11^{01} Auf Annäherung öffnet es die Augen und versucht den Kopf zu heben; erhebt sich bald darauf auf einen Berührungsreiz hin in halb aktive Bauchlage, in der es bewegungslos mit aufgerichtetem Kopf und guter Aufmerksamkeit verharrt, noch immer gleichmäßig erschüttert durch die frequente Atmung.
11^{10} Auf Schmerzreiz erfolgt nur ein unausgiebiger Fluchtreflex.
11^{15} Das Tier ist gelaufen, taumelt aber und spreizt die vorderen Extremitäten breit ab.
12^{30} Ist noch schlapp, scheint sich aber zu erholen.
1^{15} Das Tier wird tot, aber noch warm vorgefunden.

Sofortige Sektion: Herz leicht überlagert. Lungengewicht 19 g = 14,6 g pro kg. Nur die beiden Oberlappen sind leicht gefleckt. Die Unterlappen ganz schwach marmoriert auf großen Flächen blassen Grundes. Aus der Trachea entleert sich beim Durchschneiden eine große Menge schaumiger Flüssigkeit. Das Ödem zeigt keine deutliche perivasculäre Lokalisation. Aorta makroskopisch ohne Herde. Im Herzen keine sichtbaren Hämorrhagien. In der Bauchhöhle, in der Magengegend reichliche Coccidien. Leber, Niere, Milz ohne Befund.

Reihenversuche.

Versuch 44.

Kaninchen 81. Gewicht 1340 g.

4^{24} 1 ccm 0,3 proz. Perhydrol-Ringerlösung in die Ohrvene injiziert.

Das Tier ist nach der Injektion munter, ohne Besonderheiten.

5^{04} 1 ccm 0,3 proz. Perhydrol-Ringerlösung. Das Tier ist munter, schnuppert und läuft herum.
6^{25} 1 ccm 0,3 proz. Perhydrol-Ringerlösung. Vollkommen munter.

Zus.: 3 ccm 0,3 proz. Perhydrol-Ringerlösung = 9 mg H_2O_2 = 6,7 mg pro kg.

Versuch 45.

Kaninchen 81. Gewicht 1340.

3^{30} Intravenöse Einspritzung von 2 ccm 0,3 proz. Perhydrol-Ringerlösung in die Ohrvene. Ohne Reaktion.

4^{00} 2 ccm 0,3 proz. Perhydrol-Ringerlösung. Ohne Wirkung.
4^{30} 2 „ 0,3 „ „ „ „
5^{00} 2 „ 0,3 „ „ „ „
5^{00} 2 „ 0,3 „ „ „ „
5^{30} 2 „ 0,3 „ „ „ „
6^{00} 2 „ 0,3 „ „ „ „

Das Tier hat innerhalb $2^1/_2$ Stunden 12 ccm 0,3 proz. Perhydrol-Ringerlösung = 36 mg H_2O_2 = 27,2 mg pro kg erhalten.

Am 20. VII., morgens 11 Uhr, am 6. Tag nach Beginn der Behandlung, wird das Tier nach Ätherbetäubung durch Nackenstich getötet. In der Zwischenzeit war das Befinden ohne Besonderheiten. Gewicht 1300 g.

Das Tier erhielt während der ganzen Behandlung insgesamt 17 ccm 0,3 proz. Perhydrol-Ringerlösung = 51 mg H_2O_2 = 38 mg pro kg.

Sektion sofort nach der Schlachtung: Nirgends Extravasate. In der Magengegend reichlich Coccidien. Niere von mittlerer Blutfülle, Gefäßgrenze scharf. Därme und Herz noch gut erregbar. In der Leber an einer Stelle eine eitrige Abkapselung. Lungen: Gewicht 12,7 g = 9,5 g pro kg. Die rechte Lungenhälfte wiegt 8,2 g und zeigt in auffallend lobulärer Zeichnung diffuse Blutungen neben circumscripten Infarkten. Auf dem Durchschnitt ist sie fast gleichmäßig hämorrhagisch infarciert. Die linke gleichfalls auffallend voluminöse Lungenhälfte wiegt 2,2 g; sie ist von sehr blasser Farbe ohne Herde, überall gleichmäßig emphysematös gebläht. Auf dem Durchschnitt entleert sich reichlich Schaum. Die Trachea ist mit frischem Blut gefüllt.

Herz ohne Besonderheiten. Im aufsteigenden Ast der Aorta befindet sich ein 2 mm großer kreisförmiger leicht erhabener Herd. ähnlich dem von Kaninchen Nr. 151.

Versuch 46.

Kaninchen 84. Gewicht 1680 g.

4^{25} Intravenöse Injektion von 1,5 ccm 0,3 proz. Perhydrol-Ringerlösung in die Ohrvene. Nach Injektion lebhaft beweglich, läuft umher.
5^{07} 1,5 ccm 0,3 proz. Perhydrol-Ringerlösung; ohne Wirkung.
6^{22} 1,5 ccm 0,3 proz. Perhydrol-Ringerlösung.
6^{31} Atmung stark beschleunigt, ruckweise. Das Tier liegt auf dem Bauch mit abgerutschten Extremitäten; keine narkotischen Erscheinungen.
6^{33} Richtet sich auf, macht Laufversuche.
6^{38} Läuft wieder umher, nur ab und zu rutschen die Extremitäten ab.
6^{41} Läuft munter herum, Aufmerksamkeit lebhaft, die Atmung ist wieder ruhiger.

Das Tier hat erhalten: 4,5 ccm 0,3 proz. Perhydrol-Ringerlösung = 13,5 mg H_2O_2 = 8,03 mg pro kg.

Versuch 47.

Kaninchen 84. Gewicht 1680 g.

3^{30} wird 1,5 ccm 0,3 proz. Perhydrol-Ringerlösung in die Ohrvene injiziert. Ohne Reaktion.
4^{00} 1,5 ccm 0,3 proz. Perhydrol-Ringerlösung. Ohne Reaktion.
4^{30} 1,5 „ 0,3 „ „ „ „
5^{00} 1,5 „ 0,3 „ „ „ „
5^{15} 1,5 „ 0,3 „ „ „ „
5^{30} 1,5 „ 0,3 „ „ „ „
5^{45} 1,5 „ 0,3 „ „ „ „
6^{00} 1,5 „ 0,3 „ „ „ „
6^{35} 1,5 „ 0,3 „ „ „ „

6^{40} 1,5 ccm 0,3 proz. Perhydrol-Ringerlösung. Lebhaft. Atmung beschleunigt und vertieft.
6^{45} 1,5 „ 0,3 „ „ unverändert.
6^{50} 1,5 „ 0,3 „ „ hochgradige Atemerregung.
6^{53} 1,5 „ 0,3 „ „ „ „
6^{56} 1,5 „ 0,3 „ „ „ „

Das Tier sitzt mit leicht schiefgehaltenem Kopf da, den es allmählich seitlich auf den Boden legt. Es bleibt in dieser Lage auch bei akustischen und optischen Reizen.

6^{59} Auf Berührungsreiz richtet das Tier schreckhaft den Kopf auf, legt ihn aber gleich wieder zurück.

7^{00} Hat jetzt den Kopf ganz auf die Seite gelegt, desgleichen den Hinterkörper. Hierbei ist die Atmung immer noch beschleunigt.

7^{01} Atmung sehr verlangsamt, aber vertieft und ruckhaft. Plötzlich nach einigen Zuckungen und heftigen Laufkrämpfen Exitus.

Zusammen in 3 St. 26 Min. 21 ccm 0,3 proz. Perhydrol = 63 mg H_2O_2 = 37,5 mg pro kg. Das Tier erhält während der Gesamtbehandlung (vgl. Versuch 38 u. 46) im ganzen 18 mal 1,5 ccm 0,3 proz. Perhydrol = 81 mg H_2O_2 = 48,2 mg pro kg.

Sektion unmittelbar nach dem Tode: Die Vv. jugulares hochgradig gestaut. Keine deutlich sichtbaren Extravasate. In den Pleurahöhlen ca. 0,5 ccm Flüssigkeit. Das rechte Herz schlägt noch, die rechte Kammer in der Nähe des Septums von eigenartig hellroter Farbe. Bei näherem Zusehen zeigt sich, daß es sich um subperikardial sitzende Luftbläschen handelt. Sucht man sie wegzuwischen, so hinterbleibt eine Braunfärbung. Beim Eröffnen zeigt sich das rechte Herz gefüllt von feinen Bläschen, dazwischen feine Gerinnsel. Aorta spiegelnd und glatt. Die Lungen sind an der Rippenfläche diffus violett, der rechte Unterlappen auch an der Herzfläche. Lungengewicht 7 g = 4,17 g pro kg. Blase stark gefüllt, Harn zeigt alkalische Reaktion, keine auffallende Phosphattrübung. In der Bauchhöhle keine Coccidien, Därme gut erregbar, Leber tief violett, sehr blutreich, nirgends Herde. Milz groß, aber nicht auffallend dunkel gefärbt, ebensowenig die Niere, doch zeigt diese am oralen Pol eine Reihe feinster Sugillationen. Abdominalvenen stark gefüllt.

Versuch 48.

Kaninchen 151. Gewicht 1700 g.

12^{30} Das Kaninchen wird aufgebunden. Tracheotomie; Kanüle in die Trachea. Durch eine Kanüle in der rechten V. jugularis Zuleitung einer Perhydrol-Ringerlösung 3 : 10 000.

12^{46} Stand der Flüssigkeit auf 470 ccm. Beginn des Einlaufs.

12^{47} Nebenverlust von Zuströmungsflüssigkeit durch Schlauchbruch.

Nach $^1/_2$ Minute beschleunigte Atmung. Stand der Flüssigkeit 420. Es sind ca. 25 ccm eingelaufen.

12^{48} Stand der Flüssigkeit 400.

12^{50} „ „ „ 375.

12^{52} Flüssigkeitsstand 340. Kurzer Zuckungsanfall. Nach $^1/_4$ Minute erneuter Zuckungsanfall von wenigen Sekunden Dauer.

12^{54} Flüssigkeitsstand 315. Druckerhöhung um 50 cm.

12^{56} Stand 280. Kurzer Zuckungsanfall.

12^{59} Stand 260. Kot- und Harnabgang.

1^{00} Druckermäßigung auf 15 cm Wasserhöhe.

2^{15} Stand 220. Das Tier zeigt keine Besonderheiten.

Zusammen sind also ca. 200 ccm einer 0,03 proz. Perhydrol - Ringerlösung = 60 mg H_2O_2 eingeflossen. In je 10 ccm also 3 mg H_2O_2. In 2 Minuten flossen mehrfach 35 ccm Lösung = 10,5 mg H_2O_2 = 6,17 mg pro kg ein.

Versuch 49.

Kaninchen 152. Gewicht 1820 g.

Intravenöse Injektion einer Aufschwemmung von 1 g Magnesiumperhydrol, 28 ccm Wasser, 2 ccm Gummi-arabicum-Lösung in die Jugularis.

10^{05} 2 ccm obiger Lösung.

10^{20} 3 „ „ „

Keine Andeutung von Magnesiumwirkung, im Gegenteil Unruhe und erhöhte Schreckhaftigkeit.

Das Tier erhielt im ganzen ca. 15—25 mg O = 8,8—13,2 mg pro kg.

Versuch 50.

Kaninchen 49. Gewicht 1400 g.

10^{15} 2,5 ccm einer Aufschwemmung von 1 g Magnesiumperhydrol, 28 ccm Wasser, 2 ccm Gummi-arabicum-Lösung in die Ohrvene injiziert.

Keine Magnesiumlähmung, sondern geringe Erregung, sonst ohne Befund.

10^{35} 7 ccm obiger Lösung injiziert = > 15 mg pro kg. Das Tier stirbt im Verlauf 1 Minute unter starken Krämpfen.

Nach 3 Minuten schlägt das Herz noch, während die Atmung bereits nach 1 Minute sistierte und nach $1^1/_2$ Minuten für 2 kurze Inspirationen wiederkehrte.

Das Tier erhielt im ganzen 28,5—47,5 mg disponiblen O = 20,35—34 mg pro kg.

Sofortige Sektion: Gefäßzone der Niere nicht sehr scharf. Lunge ist ganz fein gesprenkelt. Gewicht 5 g = 3,57 g pro kg. Im rechten Herzen zum Teil grobe Pulverteilchen. Aorta überall spiegelnd und glatt.

Versuch 51.

Kaninchen 86. Gewicht 1400 g.

11^{05} Im Verlauf von $1^1/_4$ Minute werden 4,5 ccm einer < 0,3 proz. Benzoylsuperoxydlösung mit 20% Alkohol intravenös injiziert. Die Atmung wird unmittelbar danach äußerst frequent. Das Tier ist schon nach dem 1 ccm sehr ruhig und reagiert nur mit geringem Ausschlagen.

11^{08} Nochmals 1 ccm obiger Lösung intravenös. Das Tier ist noch immer nicht narkotisiert.

11^{09} Erneute Gabe von 1 ccm obiger Lösung. Das Tier reagiert etwas lebhafter. Atmung noch beschleunigter und auch etwas tiefer.

11^{10} Nochmals 1 ccm obiger Lösung intravenös. Nach der Injektion frustaner Fluchtversuch.

11^{11} Erneut 1 ccm obiger Lösung intravenös.

11^{12} „ 1 „ „ „ „

Das Tier legt sich $^1/_2$ Minute später auf die Seite, leichte Laufbewegungen in den hinteren Extremitäten. Cornealreflex erhalten. Die Atmung sistiert. Das Herz schlägt noch nach $^1/_4$ Minute langsam aber kräftig.

11^{15} Exitus.

Das Tier erhielt also binnen 10 Minuten 9,5 ccm obiger Lösung (= 2,75 mg O pro kg).

Während der ganzen Behandlungsdauer von 27 Minuten 12,5 ccm (= 3,75 mg O pro kg).

11^{55} Sektion: Pleurahöhlen und Herzbeutel sind frei. Die Leber ist sehr blutreich und zeigt eine gekörnt aussehende Oberfläche, bei der jeder Lobulus stark hervorzuquellen scheint. Mit der Lupe zeigt jeder Lobulus ein glasiges Aussehen. In der Bauchhöhle wenig Coccidien, dagegen an der Unter- und Oberseite der Leber frische Gerinnsel in mäßiger Menge. Niere blutreich, sonst ohne Befund, Milz ebenfalls blutreich. Im Zwerchfell eine Reihe punktförmiger Extravasate auf die Venen aufgereiht. Lungengewicht 9 g = 6,4 g pro kg. Oberfläche ziemlich gleichmäßig dunkelrotlila marmoriert, dazwischen circumscripte etwas heller rote Punkte. Herz von normaler Farbe, der linke Ventrikel stark kontrahiert. Beim Aufschneiden desselben zeigt er sich mit zahlreichen punktförmigen Hämorrhagien besät. In der Aorta ascendens befindet sich vor dem Abgang der Carotiden ein Beet von etwa 5 mm Ausdehnung, das bei Lupenbetrachtung aus einer Kette von kleinen Cysten besteht. In der Mitte zwischen den Ansätzen der medialen Aortenklappe findet sich ein feiner Cystenherd, ähnliche Cysten scheinen auch am hinteren Ansatz der gleichen Klappe zu sitzen.

D. Mikroskopische Untersuchungen.

Die bei den Sektionsbefunden des tierexperimentellen Abschnittes makroskopisch beschriebenen Aortenherde wurden nun noch histologisch verarbeitet. Die Ergebnisse der Zell- (Hämatoxylin-Eosin), der Interstitial- (van Gieson), der Fett- (Sudan) und der Elastica-Färbung stimmten in allen wesentlichen Zügen mit den Erfahrungen überein, die von Loewe und seinen Mitarbeitern an den frischen, durch Chlorträger erzeugten Medianekrosen gesammelt wurden. Ich gebe von einer Anzahl der Herde, nämlich von zwei mit Wasserstoffsuperoxyd akut erzeugten Aortennekrosen (s. Sektionsprotokolle Kaninchen 81 und 151) Übersichtsbilder[1]) in verschiedenen der genannten Färbungen, sowie vergrößerte Ausschnitte der Zellfärbung. Nähere Erläuterungen finden sich in dem den Abb. (S. 29) beigegebenen Text. Im übrigen muß ich mir versagen, diese histologische Seite des Problems hier näher zu erörtern; sie muß dem Rahmen einer die pathologische Histologie der oxydativen Aortennekrose zusammenfassend behandelnden Veröffentlichung vorbehalten bleiben. Hier sei nur kurz auf die Einwände eingegangen, die sich gegen den Kausalzusammenhang zwischen pharmakologischem Eingriff und histologischem Effekt erheben könnten. Der wichtigste Einwand, daß derartige Aortenschädigungen auf infektiöser Grundlage vorkommen können, und daß es sich um ein zufälliges Zusammentreffen handeln kann, wird in meinen Fällen besonders deutlich schon durch das Aussehen der Herde entkräftet. Wie die

[1]) Für freundliche Beihilfe bei der Anfertigung der Mikrophotogramme bin ich Herrn Geh. Rat Reichenbach, für deren Ausführung Frl. Gertrud Albrecht zu großem Dank verpflichtet.

Zellfärbung zeigt, sind nirgends eingewanderte Zellanhäufungen zu finden, von einer reaktiven Bindegewebsabkapselung ist nicht die Rede, die Elastica zeigt die Entstellung und Zertrümmerung, wie sie vielleicht am einfachsten durch das von Noltemeier näher beschriebene mechanische Moment des akut aufgetretenen Ödems verständlich wird. Auch in der Sudanfärbung ist dementsprechend nirgends fettige Entartung aufzufinden. Zelldetritus ist in keinem der Herde nachweisbar. Und was ich als das stärkste Argument betrachten möchte, die vorliegenden Herde weisen auch im mikroskopischen Bild eine so große Übereinstimmung untereinander auf, daß es schwer fällt, zu glauben, bei infektiöser Pathogenese sei zufällig stets dieses gleiche Stadium zustande gekommen. In den Serien experimenteller Medianekrosen, die verschieden lange Zeiten nach dem Eingriff, von Minuten bis zu Monaten, gewonnen wurden, sind von Loewe Erfahrungen über das verschiedenartige histologische Zustandsbild frischer und alter Herde in hinreichender Menge gesammelt worden. Meine Herde stellen, wofern sie dem pharmakologischen Eingriff zu verdanken sind, stets frische Herde dar, und dem entspricht nun in der Tat in vollem Umfang das mikroskopische Verhalten. Es ist kaum anzunehmen, daß die verschiedenen von mir benutzten Tiere, die wechselnden Würfen entstammten, und die unter sich ganz verschiedene Zeit in den Institutsställen gelebt haben, bei infektiöser Ursache, wiewohl sie zu weit auseinander liegenden Zeiten zur Sektion kamen, stets auf demselben Entwicklungsstadium betroffen worden sein sollten, das noch dazu keineswegs das Bild eines sehr stationären, terminalen Zustandes bietet.

Versuchsergebnisse.

Aus den durch die Tabelle auf S. 11 erläuterten Blütenschnittversuchen geht hervor, daß Wasserstoffsuperoxyd selbst ein wesentlich schlechteres Oxydationsvermögen im Innern der Zelle entfaltet als Chloramin. Dies ist nicht verwunderlich, denn Wasserstoffsuperoxyd bedarf, um zu oxydativer Leistung zu gelangen, im Gegensatz zu dem Chloramin nicht nur guten Eindringungsvermögens, sondern noch eines besonderen Aktivators, den die Pflanzenzelle erfahrungsgemäß nur in verhältnismäßig geringer Menge zu liefern vermag; daher liegt die Konzentration von Wasserstoffsuperoxyd, die meiner Chloramin-Vergleichslösung gleichkommende Wirksamkeit besaß, um annähernd zwei Größenordnungen höher als die Chloraminkonzentration.

Wie wenig aber gerade in diesem Falle des Wasserstoffsuperoxyds der Pflanzenzellversuch für die Verhältnisse im tierischen Organismus vorauszusagen erlaubt, zeigen die grundlegenden Veränderungen, die in der Wirksamkeit auch auf Blütenblattschnitte zustande kommen,

wenn der Aktivator zugesetzt wird. Und zwar kann der Erfolg dieses Zusatzes in zwei entgegengesetzten Richtungen zustande kommen. Setzen wir Serum oder Organpreßsaft zu, so wird die Leistungsfähigkeit des Superoxyds wesentlich erhöht, setzen wir umgekehrt Gesamtblut als Aktivator zu, so wird die schlechtere Leistungsfähigkeit des Superoxyds nur noch deutlicher gemacht. Eine gewisse Menge von Aktivator vermag also die Tiefenwirkung im Innern der Zelle zu erhöhen, ein Übermaß von Aktivator bedingt ein Verpuffen der Oxydationsreaktion gewissermaßen vor den Toren der Zelle.

Zum Verständnis dieser Schlüsse aus den Pflanzenzellversuchen sei hier darauf hingewiesen, daß in der Tabelle auf S. 11 die Zahlen der vorletzten Spalte naturgemäß maßgeblicher sind als diejenigen der letzten, da 1 mm Entfärbung ein einheitlicheres Maß darstellt als die Gesamtentfärbung der ungleich großen Schnittstücke. Nur in Serie IV muß, da der Blutfarbstoff die Erkennung der 1-mm-Entfärbungszone behinderte, notgedrungen auf die Zahlen der letzten Spalte Bezug genommen werden.

Am deutlichsten zeigt aber der Benzoylsuperoxydversuch, worauf es auch bei dieser Gruppe von Oxydationsmitteln, genau wie bei den oxydativen Chlorträgern, ankommt. In Gestalt dieses Trägers, der ähnlich wie das Chloramin durch gute Eindringungsfähigkeit und langsame Zersetzlichkeit ausgezeichnet ist genügt eine noch viel geringere Konzentration an disponiblem Sauerstoff, als sie das Chloramin in sich birgt, zur Erzielung gleichen Oxydationseffektes im Innern der Zelle.

Die Reagensglasversuche über die Zersetzungsgeschwindigkeit der verschiedenen Superoxyde führen zu dem gleichen Ergebnis. Auch von ihnen aus, in denen sich ergibt, daß die Umsetzung zu O_2 bei den drei Superoxyden mit verschiedener Geschwindigkeit vor sich geht, ist keine bindende Voraussage für die Verhältnisse im Tierversuch möglich.

Die Tierversuche selber zeigen nun zunächst für Wasserstoffsuperoxyd, daß bei ihm die rasche Zersetzbarkeit in der Blutbahn das Zustandekommen resorptiver Wirkungen stark beeinträchtigt. Dafür spricht schon, daß der Tod, wenn überhaupt, stets sehr schnell und nur auf Grund der mechanischen Noxe einer Embolie gasförmigen Sauerstoffes zustande kommt.

Auch der einmal nach 6 Tagen beobachtete Spättod spricht nicht gegen diese Folgerung. Er ist gleichfalls nur einem Nebenumstand, der Herzthrombose, nicht einer unmittelbaren pharmakologischen Schädigung außerhalb der Blutbahn zuzuschreiben.

Entsprechend dieser großen Verpuffungsgeschwindigkeit des Wasserstoffsuperoxyds ist es mit ihm nicht möglich, Lungenödem zu erzeugen. Immerhin ergeben sich zwei beachtenswerte Erscheinungen: Einmal

die allgemein interessante Tatsache, daß auch mechanische Noxen kumulativ wirken können. Rücken bei wiederholter Einverleibung untertödlicher Dosen die Einzeleinspritzungen zeitlich nahe genug aneinander, dann kann eine Häufung der mechanisch schädigenden Momente der Gasblasen, eintreten, die zum Tode führt. Zweitens, und das ist für die Beurteilung der Pharmakologie resorptiver Oxydationsmittelwirkungen wesentlich wichtiger, können doch kleine Mengen disponiblen Sauerstoffes der vorzeitigen Verpuffung in der Blutbahn entgehen und zu resorptiver Wirkung jenseits derselben gelangen. In zwei Fällen konnte ich auch mit Wasserstoffsuperoxyd selbst, und zwar trotzdem das Versuchstier so schnell starb, daß zur Entwicklung des Lungenödems schon zeitlich keine Möglichkeit war, Aortenschädigungen erzeugen.

Fasse ich die zahlenmäßigen Ergebnisse der Wasserstoffsuperoxydversuche am Kaninchen zusammen, so ergibt sich folgendes: Was zunächst die durch Embolie tödliche Dosis betrifft, so läßt sich diese in der Tat entsprechend Honsells Angaben verhältnismäßig scharf fassen. Gaben unter 4 mg pro kg sind, im Einzelversuch dargereicht, unschädlich. Die tödliche Dosis beginnt bei etwa 4 mg pro kg, wiewohl auch 4,3 mg pro kg noch unschädlich sein können. Aortenschädigung kann bereits nach einmaliger Darreichung einer nicht hoch über der tödlichen Grenzdosis liegenden Gabe beobachtet werden, umgekehrt kann auch wiederholte Darreichung kleinerer Einzeldosen bis zu der ungeheuer viel höheren Gesamtgabe von 45 mg pro kg noch ohne Aortenschädigung verlaufen, während hinwiederum wiederholte Darreichung auch schon bei einer Gesamtmenge von 35 mg pro kg Medianekrose hervorrufen kann.

Die Darreichung von Superoxyd in Gestalt eines Metallsuperoxyds (Magnesiumperhydrol) verändert das Wirkungsbild schon merklich. Entsprechend der langsameren Zersetzung des Magnesiumsuperoxyds kann hier noch bei Gaben entsprechend mindestens 8 mg disponiblen Sauerstoffes pro kg der Tod vermieden werden. Indessen sind auch die hohen Gaben von mindestens 15 mg pro kg als Einzeldosis wenn auch tödlich, so doch noch nicht aortenwirksam. Lungenödem kann auch mit dieser Form des Superoxyds nicht erzeugt werden. Es scheint also, als ob die langsamere Zersetzungsgeschwindigkeit dieses anorganischen Metallsuperoxyds noch nicht ausreicht, um Tiefenwirkungen jenseits der Blutbahn, sei es in Gestalt von Lungenödem, sei es in Gestalt von Schädigungen der Aortenmedia, hervorzurufen; dazu gehört, genau wie bei den Chlorträgern, neben günstigen Spaltungsverhältnissen noch ein zweites, nämlich günstiges Eindringungsvermögen des unzersetzten Moleküls, und verständlicherweise muß diese Eigenschaft dem wasserunlöslichen und

schon aus diesem Grunde durch die Zellwand, ja sogar durch die Gefäßwand nicht permeierenden anorganischen Metallsuperoxyd abgehen.

Das experimentum crucis bilden die Versuche mit dem gleichfalls langsam zersetzlichen, aber gleichzeitig schon nach den Ergebnissen der Blütenschnittversuche ausgezeichnet permeationsfähigen organischen Sauerstoffträger, dem Benzoylsuperoxyd. Wenn Wasserstoffsuperoxyd und Magnesiumsuperoxyd nach den vorstehenden Versuchsergebnissen nicht danach angetan scheinen, die Mutmaßungen der Einleitung über die Gemeinsamkeiten der resorptiven Wirkung der Oxydationsmittel zu bestätigen, so demonstrieren demgegenüber die Benzoylsuperoxydversuche, daß, wofern nur die beiden Bedingungen langsamer Zersetzungsgeschwindigkeit und guter Permeationsfähigkeit des oxydativ wirksamen Moleküls erfüllt sind, ein vollkommen einheitliches pharmakologisches Wirkungsbild des resorptiven Effektes der verschiedenartigsten Oxydationsmittel erzielt wird. Von einer Emboliegefahr ist bei Benzoylsuperoxyd nicht die Rede. Weit unterhalb der Mengen disponiblen Sauerstoffes, die den mechanischen Insult der Gasbildung in der Blutbahn zu einem tödlichen zu gestalten vermögen, liegen die Dosen dieses Sauerstoffträgers, die bereits auf einem ganz anderen Wege, auf dem der resorptiven pharmakologischen Wirkung an den Angriffspunkten auch der chlortragenden Oxydationsmittel, zu schweren resorptiven Wirkungen und zum Tode führen. Mit einer einmaligen Gabe, entsprechend $< 1{,}5$ mg disponiblen Sauerstoffes, tritt ein im Verlauf von $2^1/_2$ Stunden zum Tode führendes typisches Lungenödem ein. Mit einer einmaligen Gabe, entsprechend kaum 2,8 mg disponiblen Sauerstoffes, wird bereits schwere Aortenschädigung hervorgerufen. Sie schließt sich in ihrem histologischen Bild vollkommen den oxydativen Aortenschädigungen an, wie sie nach Loewe auch mit anderen Oxydationsmitteln, nach meinen Versuchen auch mit anderen Superoxyden erzeugbar sind. Überraschend ist indessen die kurze Frist, innerhalb deren ein solcher Aortenherd mit diesem offenbar besonders günstige Wirkungsverhältnisse darbietenden Sauerstoffträger sich erzeugen läßt. Der Tod ist hier schon unmittelbar während der Einspritzung in die Vene, die nur Bruchteile einer Minute beanspruchte, eingetreten, — wohl infolge ähnlicher, aber im makroskopischen Sektionsbefund nicht faßbarer oxydativer Schädigungen an anderer, lebenswichtigerer Stätte. In dieser geringen Zeitspanne muß die Aortenschädigung eingesetzt haben, und sie muß an der nach dem Tode des Gesamttieres ja noch lange überlebenden Aortenwand in der kurzen, danach bis zur Sektion verstrichenen Zeit ihre volle Ausbildung erhalten haben.

Zusammenfassung.

In Versuchen mit drei verschiedenen Superoxyden ergibt sich, daß diese Oxydationsmittel grundsätzlich zur gleichen resorptiven Wirkung befähigt sind wie die bisher von Loewe und seinen Mitarbeitern geprüften chlortragenden Oxydationsmittel.

Auch durch Superoxydsauerstoff läßt sich der Symptomenkomplex von Lungenödem und Aortennekrose erzeugen.

Der Vergleich verschiedener Superoxyde erweist die Bedeutung der beiden Grundbedingungen dieser resorptiven Oxydationswirkungen: langsame Abspaltbarkeit des oxydierenden Radikals einerseits, gute Permeationsfähigkeit des noch unzersetzten Moleküls andererseits. Verpufft die für die Oxydationsleistung erforderliche Abspaltungsreaktion vorzeitig in der Blutbahn, wie dies bei Wasserstoffsuperoxyd selbst der Fall ist, so kann zwar ein Schnelltod durch die bei diesen Sauerstoffträgern ermöglichte Gasbildung in der Blutbahn, jedoch nicht das längere Ausbildungszeit erfordernde Lungenödem eintreten.

Immerhin entgeht auch vom Wasserstoffsuperoxyd selbst so viel dieser vorzeitigen Zersetzung, daß es, an sich gut eindringungsfähig, bereits die kürzere Ausbildungszeit erfordernde Schädigung der Aortenmedia herbeiführen kann.

Wenn, wie das beides bei dem Magnesiumsuperoxyd der Fall ist, die Zersetzung zwar langsamer als beim Wasserstoffsuperoxyd eintritt, aber dem sauerstofftragenden Molekül der Austritt aus der Blutbahn und der Eingang in die Zelle verwehrt ist, so werden zwar höhere Gaben ohne Emboliegefahr vertragen, es bleibt aber neben dem Lungenödem auch die Aortenwandschädigung aus.

Vereinigen sich, wie beim Benzoylsuperoxyd, die beiden Eigenschaften langsamer Zersetzungsgeschwindigkeit und guter Eindringungsfähigkeit, dann kommt dasjenige Bild resorptiver Wirkung in voller Ausbildung zustande, das nunmehr als Kennzeichen aller mit diesen beiden Eigenschaften ausgestatteten Oxydationsmittel bezeichnet werden darf: Mit außerordentlich kleinen Gaben bereits lassen sich Lungenödem und Aortenschädigung hervorrufen.

Mit Hilfe dieses optimale Wirkungsverhältnisse aufweisenden Oxydationsmittels läßt sich zeigen, daß eine einmalige Gabe bereits innerhalb kürzester Zeit den Anstoß zu einer irreversiblen Aortenwandschädigung geben kann. Die Entwicklungsfrist der ersten Erscheinungsform dieser irreversiblen Schädigung, die bei dem von mir als Versuchstier benutzten Kaninchen im Bereich der Media liegt, ist so außerordentlich kurz, daß hier zum ersten Male in einwandfreier Weise der Nachweis der rein toxischen Genese von Arterienwandverände-

rungen geliefert werden kann. Die Mitwirkung des mechanischen, insbesondere eines chronisch wirkenden mechanischen Momentes, welchem bei den bisherigen Vorstellungen von der Pathogenese arterionekrotischer Prozesse eine so große Rolle zugewiesen wurde, kann hier vollkommen ausgeschlossen werden. Gerade bei dieser akutesten Form des Benzoylsuperoxydtodes gehen die Tiere ohne jedes Erregungssymptom zugrunde, so daß an eine auch noch so vorübergehende Drucksteigerung auf die Aortenwand nicht gedacht werden kann.

Erklärungen zu den Abbildungen auf Tafel I.

Abb. 1 (zu Versuch 41, S. 18). Elastica-Färbung. Übersichtsbild. Kaninchen 85 (1500 g). Frischer, durch intravenöse Einspritzung von Benzoylsuperoxydemulsion (ca. 2,8 mg O pro kg) erzeugter Herd in der Mitte der Brustaorta. Tod während der Injektion. Sektion $^1/_2$ St. nach dem Tode.

Abb. 2 (zu Versuch 40, S. 17). Elastica-Färbung. Übersichtsbild. Kaninchen 151 (1700 g). Frischer, durch intravenöse Injektion von Wasserstoffsuperoxyd in 0,03 proz. Lösung (40 mg O pro kg in langsamer Dauerinstillation während 2 Stunden) erzeugter Herd im aufsteigenden Ast der Aorta. In den obersten Mediaschichten sind die elastischen Fasern aus einer feinen in gröbere Wellung übergeführt; adventitialwärts von der veränderten Elasticaschicht Auseinanderdrängung der Fasern.

Abb. 3 (zu Versuch 40, S. 17). Zell-Färbung (Hämatoxylin-Eosin). Übersichtsbild. Der gleiche Herd wie Abb. 2. An den scharf eingestellten Teilen des Schnittes ist das Fehlen von Wanderzellanhäufungen erkennbar.

Abb. 4 (zu Versuch 40, S. 17). Zell-Färbung (Hämatoxylin-Eosin). Ausschnitt des Herdes in stärkerer Vergrößerung. Der gleiche Herd wie Abb. 3. Die abnorme Wellung tritt, wie in Abb. 2 an den elastischen Fasern, so hier bei der Zell-Färbung auch an den Muskelfasern und deren Kernen hervor. Das Fehlen von Wanderzellen oder Leukocyten wird bei dieser Vergrößerung besonders deutlich. Der gesamte Kerngehalt des Herdes entstammt seinen normalen Gewebselementen. An einzelnen Stellen ist die abnorme Färbbarkeit des Sarkoplasmas der Muskelfasern erkennbar.

Abb. 5 (zu Versuch 45, S. 19). Elastica-Färbung und Vergrößerung wie Abb. 2. Kaninchen 81 (1340 g). Durch intravenöse Injektion von Wasserstoffsuperoxyd in 0,3 proz. Lösung erzeugter Herd im aufsteigenden Ast der Aorta (11 mal wiederholte Einzelinjektionen während 2 Tagen, zusammen 35 mg O pro kg einverleibt. Tier 6 Tage nach Beginn der Injektionen geschlachtet).

Die ursprüngliche Wellungsänderung der elastischen Fasern, wie sie in dem ganz frischen Herd der vorausgehenden Abbildungen zutage tritt, ist hier nur noch an einzelnen Stellen und nur andeutungsweise erkennbar. Hier setzen schon sekundäre Veränderungen der elastischen Fasern, bestehend in Verdickung, Verklumpung, Zerstückelung ein. An den beiden Randzonen scheinen sich demarkierende Reaktionserscheinungen in Gestalt von Flüssigkeitsanhäufung herauszubilden.

Abb. 6 (zu Versuch 45, S. 19). Zell-Färbung und Vergrößerung wie in Abb. 3. Der gleiche Herd wie Abb. 5. Die bei der Zell-Färbung des vorausgehenden Herdes (vgl. Text von Abb. 3) aufgeführten Eigenschaften des Zellbildes treten an diesem Schnitt ganz besonders deutlich hervor. Die Kerne sind fast an jeder Stelle des Schnittes so scharf erkennbar, daß ihre langgestreckte Form sie als normale autochthone Gewebselemente ausweist.

Abb. 7 (zu Versuch 45, S. 19). Zell-Färbung. Stärkere Vergrößerung der Randzone des Herdes von Abb. 6. Die Durchtränkung des Randgebietes und die Auseinanderdrängung der Zellen tritt deutlich hervor, ebenso die autochthone Natur der zelligen Elemente, deren Kerne sämtlich langgestreckt, wenn auch zum Teil nicht mehr in normaler Stärke tingibel sind.

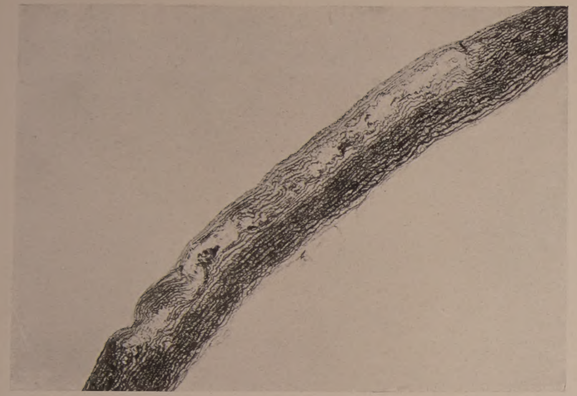

Abb. 1.

Abb. 2.

Abb. 3.

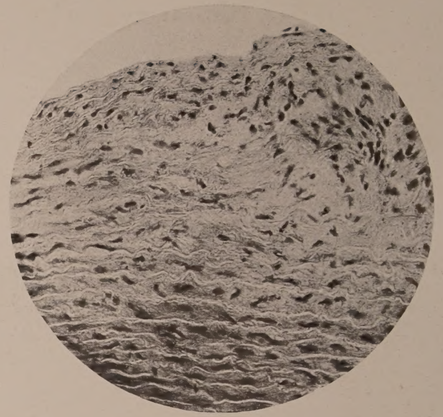

Abb. 7.

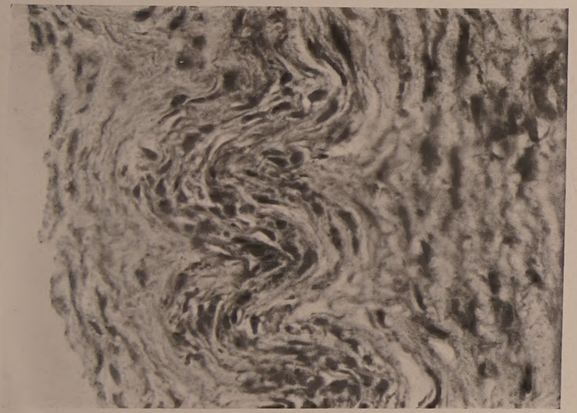

Abb. 4.

Abb. 5.

Abb. 6.

Verlag von Julius Springer in Berlin.

Lebenslauf.

Ich, Carl Wilhelm Siebert, wurde am 17. März 1894 als Sohn des praktischen Arztes Sanitätsrat Dr. med. Adolf Siebert und seiner Frau Mathilde geb. Bornkessel zu Carlshafen a. d. Weser geboren. Bis 1905 besuchte ich die dortige Bürgerschule und Selekta und kam dann in die Quarta des König-Wilhelm-Gymnasiums zu Höxter, das ich am 8. März 1912 mit dem Zeugnis der Reife verließ. Ich trat dann als Fahnenjunker im Pionier-Bataillon 16 ein, wurde aber am 1. September 1912 als dienstuntauglich wegen Lungenspitzenkatarrhs entlassen. Sodann studierte ich in Göttingen ein Semester Landwirtschaft und von Ostern 1913 ab Medizin, mit Ausnahme eines Semesters, das ich in Bonn verbrachte, bis Ende Sommersemester 1917. Seit 5. November 1915 war ich im Heeressanitätsdienst tätig am Reservelazarett und Kriegsgefangenenlazarett Göttingen. Ende Sommersemester 1917 wurde ich nach Arys in Masuren versetzt, von wo ich im Wintersemester 1917/18 zur Vollendung meiner Studien nach Göttingen kommandiert wurde. Das Physikum habe ich am 24. Juli 1915 und das Staatsexamen am 2. März 1918 in Göttingen bestanden. Zur Zeit bin ich am Reservelazarett Eisenach tätig. Einen längeren Erholungsurlaub benutzte ich zur Vollendung meiner Doktorarbeit.

Druck der Spamerschen Buchdruckerei in Leipzig